

**Validierung des CFAbd-Score 3.1 zur Multiorganischen Abdominellen
Beteiligung bei Patienten mit Mukoviszidose**

**DISSERTATION
ZUR ERLANGUNG DES AKADEMISCHEN GRADES**

DOCTOR MEDICINAE (DR. MED.)

**VORGELEGT DEM RAT DER MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
DER FRIEDRICH-SCHILLER-UNIVERSITÄT JENA**

VON TATJANA JANS

GEBOREN AM 12.12.1992 IN MÜNCHEN, DEUTSCHLAND

Gutachter

1. Prof. Dr. Jochen Mainz, Klinikum Brandenburg
2. Prof. Dr. Udo Markert, Universitätsklinikum Jena
3. PD Dr. Olaf Sommerburg, Universitätsklinikum Heidelberg

Tag der öffentlichen Verteidigung: 14.10.2019

Inhaltsverzeichnis

1	<u>ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS</u>	6
2	<u>ZUSAMMENFASSUNG</u>	8
3	<u>EINLEITUNG</u>	10
3.1	MUKOVISZIDOSE	10
3.1.1	EPIDEMIOLOGIE	10
3.1.2	MUTATIONSKLASSEN	11
3.1.3	MUKOVISZIDOSE ALS MULTIORGANERKRANKUNG	12
3.1.4	PATHOPHYSIOLOGIE	13
3.1.4.1	Pathophysiologie des Pankreas	13
3.1.4.2	Pathophysiologie der Leberbeteiligung	15
3.1.4.3	Pathophysiologie des Magen-Darm-Traktes	16
3.2	PERSON REPORTED OUTCOME	19
3.2.1	LEBENSQUALITÄT	20
3.2.2	CYSTIC FIBROSIS QUESTIONNAIRE REVISED	21
3.2.3	CFABD-SCORE	22
4	<u>HERLEITUNG DER AUFGABENSTELLUNG</u>	24
5	<u>MATERIAL UND METHODEN</u>	25
5.1	AKTUELLER CFABD-SCORE	25
5.2	PATIENTENKOLLEKTIV UND DATENERHEBUNG	28
5.3	STATISTISCHE METHODEN	34
5.3.1	VALIDITÄT	34
5.3.1.1	Konstruktvalidität	35
5.3.1.2	Kriteriumsvalidität	35
5.3.2	RELIABILITÄT	36
5.3.2.1	Interne Konsistenz	36
5.3.2.2	Retest-Korrelation	37
5.3.3	RELATIVE HÄUFIGKEITEN	37
6	<u>ERGEBNISSE</u>	39
6.1	HAUPTKOMPONENTENANALYSE MITTELS FAKTORENANALYSE	39

6.2	RELIABILITÄT	41
6.2.1	INTERNE KONSISTENZ	41
6.2.2	RETEST-KORRELATION	42
6.2.2.1	ICC	42
6.2.2.2	Boxplot	44
6.2.2.3	Bland-Altman-Plot	45
6.3	VALIDITÄT	50
6.3.1	KONVERGENTE VALIDITÄT	50
6.3.1.1	Prozentuale Abweichung der Antworten des CFAbd-Scores vom CFQ-R	53
6.3.1.2	Spearman-Korrelation von CFQ-R und CFAbd-Score der einzelnen Fragen	54
6.3.2	DIVERGENTE VALIDITÄT	55
6.3.2.1	Spearman-Korrelation von CFQ-R -Ergebnis und CFAbd-Score Ergebnis	55
6.3.2.2	Bland-Altman-Plot der Ergebnisse von CFQ-R und CFAbd-Score	56
6.4	RELATIVE HÄUFIGKEITEN	56
6.4.1	SYMPTOMVERTEILUNG NACH ALTER	56
6.4.2	SYMPTOMVERTEILUNG NACH GEWICHT	58
6.4.3	SYMPTOMVERTEILUNG NACH KOMPLIKATION	60
6.4.3.1	Mekoniumileus	60
6.4.3.2	Exokrine Pankreasinsuffizienz	61
6.4.3.3	CFLD	62
6.4.3.4	CFRD	63
6.4.3.5	DIOS	65
7	<u>DISKUSSION</u>	68
7.1	DISKUSSION DER HAUPTKOMPONENTENANALYSE	68
7.2	DISKUSSION DER RELIABILITÄT	69
7.2.1	DISKUSSION DER INTERNEN KONSISTENZ	69
7.2.2	DISKUSSION DER RETEST-KORRELATION	70
7.3	DISKUSSION DER VALIDITÄT	70
7.3.1	DISKUSSION DER KONVERGENTEN VALIDITÄT	70
7.3.2	DISKUSSION DER DIVERGENTEN VALIDITÄT	72
7.4	DISKUSSION DER RELATIVEN HÄUFIGKEITEN	72
7.4.1	DISKUSSION DER SYMPTOMVERTEILUNG NACH ALTER	72
7.4.2	DISKUSSION DER SYMPTOMVERTEILUNG NACH GEWICHT	73

7.4.3	DISKUSSION DER SYMPTOMVERTEILUNG NACH MEKONIUMILEUS	73
7.4.4	DISKUSSION DER SYMPTOMVERTEILUNG NACH PANKREASSUFFIZIENZ	73
7.4.5	DISKUSSION DER SYMPTOMVERTEILUNG NACH CFLD	74
7.4.6	DISKUSSION DER SYMPTOMVERTEILUNG NACH CFRD	74
7.4.7	DISKUSSION DER SYMPTOMVERTEILUNG NACH DIOS	74
8	<u>SCHLUSSFOLGERUNG</u>	76
9	<u>LITERATURVERZEICHNIS</u>	77
10	<u>ANHANG</u>	81
10.1	DIE ITEMS UND ANTWORTMÖGLICHKEITEN DES CFABD-SCORE UND DES CFQ-R	81
10.1.1	CFABD-SCORE 3.1	81
10.1.2	CFQ-R 6-11 JAHRE UND 12-13 JAHRE	82
10.1.3	CFQ-R AB 14 JAHRE	82
10.1.4	CFQ-R PROXY	84
10.2	EIDESSTATTLICHE ERKLÄRUNG	86
10.3	DANKSAGUNG	87
10.4	CURRICULUM VITAE	88
10.5	ABBILDUNGSVERZEICHNIS	89
10.6	TABELLENVERZEICHNIS	90

1 Abkürzungsverzeichnis

ABC-Transporter	ATP-binding-Cassette-Transporter
ABPA	Allergische bronchopulmonale Aspergillose
BMI	Body-Maß-Index; berechnet indem Körpergewicht durch Körperlänge im Quadrat geteilt wird
cAMP	cyclisches Adenosintriphosphat
CF	Cystische Fibrose, Mukoviszidose
CFAbd-Score	Cystic fibrosis abdominal Score
CFLD	Cystic Fibrosis Liver Disease; CF-assozierte Lebererkrankung
CFQ-R	Cystic Fibrosis Questionnaire revised
CFRD	Cystic Fibrosis Related Diabetes; CF-assoziierter Diabetes mellitus; Diabetes Typ 3
CFTR	Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator
DIOS	Distal Intestinal Obstruction Symptome
ERAD-System	Endoplasmic-reticulum-associated protein degradation- System
FDA	U. S. Food and Drug Administration
FEV1	Einsekundenkapazität; Teil der Lungenfunktionsprüfung
GERD	Gastroösophageale Refluxkrankheit
Gly551Asp	Mutationsklasse Drei der CFTR-Mutationen; Austausch der Aminosäure Glycin an Stelle 551 durch Aminosäure Aspartat
HbA1C	Unterform des Hämoglobins; wird genutzt um den durchschnittlichen Zuckergehalt des Blutes in den letzten drei Monaten zu bestimmen
HR-QoL	Health-related Quality of Life
I-FABP	Intestinal Fatty Acid Binding Protein; Biomarker
ICC	Interclass Correlation Coefficient; Intra-Klassen-Korrelations- Koeffizient
IL-6 und IL-12	Interleukin 6 und Interleukin 12
KMO-Maß	Kaiser-Meyer-Olkin Maß
MI	Mekoniumileus

MOS 36-item short form Health Survey	36-Short-Form Fragebogen der Medical Outcomes Study; allgemeiner Gesundheitsfragebogen
mRNA	messenger -RNA
OSR1	oxidative stress response 1
pH-Wert	dekadischer Logarithmus der Protonenkonzentration
Phe508del	Mutationsklasse Zwei der CFTR-Mutationen; Verlust der Aminosäure Phenylalanin an der Stelle 508
PI	Pankreasinsuffizienz
pre-mRNA	Vorstufe der messenger RNA
PRO	Person Reported Outcome
PS	Pankreassuffizienz
SIBO	Small Intestine Bacterial Overgrowth
SPAK	Ste20-related proline/alanine-rich Kinase
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences; Programm der Firma IBM
Ste20	Serine/threonine-protein Kinase
WANK	With-no-lysine-Kinasen
WHO	World Health Organisation

2 Zusammenfassung

Hintergrund

Ziel dieser Arbeit ist die Validierung der psychometrischen Eigenschaften des CFAbdomen-Scores (CFAbd-Score). Der CFAbd-Score ist ein krankheitsspezifischer Fragebogen für Patienten mit Mukoviszidose (Cystische Fibrose, CF) mit einem Schwerpunkt auf den abdominalen Beschwerden der Multiorganerkrankung. Besonderes Augenmerk wird in dieser Studie auf die divergente und konvergente Validität gelegt, welche durch einen Vergleich des CFAbd-Scores mit dem Cystic Fibrosis Questionnaire revised (CFQ-R), einem etablierten, krankheitsspezifischen CF-Fragebogen, ermittelt wurde. Ein weiteres Ziel ist die Ermittlung der Retest-Reliabilität des CFAbd-Scores durch wiederholtes Ausfüllen des Fragebogens nach einer gewissen Zeitspanne.

Methoden

Es wurden 128 Patienten gebeten zeitgleich den CFAbd-Score und den CFQ-R auszufüllen. Ein Drittel der Befragten beantworteten den CFAbd-Score nach einer mittleren Wartezeit von 13 Wochen erneut.

Ergebnisse

Die Cronbach α – Werte aller Domänen des CFAbd-Scores liegen über 0,7 und sprechen daher für eine gute interne Konsistenz. Für die Retest-Reliabilität wurden die Intra-Klassen-Korrelations-Koeffizient-Werte (ICC-Werte) des Scores, der Domänen und der einzelnen Items berechnet. Mit einem Korrelationswert von 0,912 und dem 95%-Konfidenzintervall über Korrelationswerten von 0,7 ist für diesen Fragebogen eine sehr gute Stabilität gewährleistet. Auch die Ergebnisse der ICC-Werte der Domänen und der einzelnen Items, die mit sehr wenigen Ausnahmen über 0,7 liegen, spiegeln diese Reliabilität wieder. Ebenso weisen der Boxplot von Test und Retest, sowie die Bland-Altman-Plots der Domänen und des Scores gute bis sehr gute Übereinstimmungen bei Testwiederholungen auf. Mit guten Ergebnissen der internen Konsistenz und guten bis sehr guten Werten der Retest-Reliabilität ist das Gütekriterium Reliabilität bei diesem Fragebogen erfüllt.

Die Spearman-Korrelation zur Berechnung der konvergenten Validität im Vergleich des CFAbd-Scores mit dem CFQ-R zeigte sehr gute Übereinstimmungen zwischen beiden Fragebögen, mit Ausnahme des Items „Leistungsminderung“, das lediglich eine moderate Korrelation ergab. Spearmans Rho bildete bei der Berechnung der divergenten Validität

hochsignifikante, gute Korrelationen ab. Ebenso zeigte der Bland-Altman-Plot hier eine sehr gute Übereinstimmung und damit eine Gleichwertigkeit beider Tests. Somit ist auch das Gütekriterium Validität des CFAbd-Scores erfüllt.

Schlussfolgerung

Mit guten psychometrischen Eigenschaften, einfacher Handhabung und einem schnellen Informationsgewinn stellt der CFAbd-Score ein wertvolles Instrument für die medizinische Versorgung von CF-Patienten und als Verlaufsparemeter für klinische Studien dar.

3 Einleitung

3.1 Mukoviszidose

Mit einer Inzidenz von 1:2000 bis zu 1:3500 (Schaaf und Zschocke 2013) ist die Mukoviszidose, oder auch Zystische Fibrose (engl. Cystic fibrosis, CF), eine der häufigsten lebenszeitbegrenzenden, autosomal-rezessiv vererbten Erkrankungen in Europa. Ursächlich ist eine Mutation des *Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR)*-Gens, die zu einem Verlust oder einer Funktionsstörung des CFTR-Proteins, eines cAMP-abhängigen Chlorid- und Bikarbonatkanals, führt. Aufgrund eines gestörten Ionentransportes kommt es zur Bildung von zähem Sekret unter anderem in den exokrinen Drüsen des Respirations- und Verdauungstraktes.

3.1.1 Epidemiologie

Noch vor 20 Jahren lag das mittlere Überlebensalter der CF-Patienten bei 15,3 Jahren, nur 34,1% der Betroffenen erreichten das 18. Lebensjahr (Stern 1997).

Durch verbesserte Therapien, neue Medikamente und optimierte Ernährungskonzepte konnte das mediane Überlebensalter auf 33 Jahre angehoben werden. Viele Patienten werden inzwischen über 50 Jahre alt, sodass das CF-Patientenkollektiv im aktuellen deutschen Register nun zu 56,8% betroffene Erwachsene aufweist (Nährlich 2017). Der älteste in Deutschland registrierte CF-Patient ist mittlerweile 79 Jahre alt (Mainz JG. et al. 2006).

Da die Patienten immer älter werden, wird in Deutschland bis 2025 mit einem Anstieg der Anzahl der langfristig zu behandelnden CF-Patienten um 47% gerechnet, bei Erwachsenen sogar mit einem Anstieg um 70% (Pierre-Régis Burgel und Anna Zolin 2015).

Neben respiratorischen Beeinträchtigungen gewinnen mit steigender Lebenserwartung weitere Aspekte der chronischen Erkrankung, wie abdominelle Beschwerden und Lebensqualitätsverbesserung, immer mehr an Bedeutung und sollten in der Forschung genauer untersucht, sowie in der Behandlung von Patienten strukturierter hinterfragt und berücksichtigt werden.

3.1.2 Mutationsklassen

Das *CFTR*-Gen liegt auf dem langen Arm des Chromosoms 7. Es sind mehr als 2000 verschiedene Mutationen bekannt, wobei davon etwa 200 Mutationen nachgewiesenerweise CF im klassischen Sinne verursachen (Fanen P. et al. 2014).

An der apikalen Membran von sekretorischen und absorptiven Epithelzellen gelegen und zur Familie der ABC-Transporter gehörend, pumpt der CFTR-Chlorid-Ionenkanal mithilfe von ATP-Hydrolyse Ionen durch die Zellmembran entgegen ihren Konzentrationsgradienten (Löffler et al. 2007).

Die Mutationen verursachen Veränderungen in der Anzahl, der Leitfähigkeit und der Öffnungswahrscheinlichkeit der CFTR-Kanäle und werden in sechs Klassen untergliedert (siehe Abbildung 1, Seite 12):

- Klasse I: Die erste Gruppe umschreibt Mutationen, die zu einer fehlerhaften Synthese des CFTR führen und damit einen kompletten oder teilweisen Ausfall des CFTR-Proteins bewirken (Fanen P. et al. 2014).
- Klasse II: Mutationen, die durch falsche Prozessierung und Reifung des CFTR zu einem Verlust von funktionsfähigem CFTR führen, gehören der zweiten Klasse an. Ein Beispiel hierfür ist die am häufigsten vorkommende *Phe508del-(F508del)*-Mutation. Bei dieser kommt es durch den Verlust der Aminosäure Phenylalanin zu einer mangelhaften Faltung und einem defekten Zusammenbau des Proteins, woraufhin dieses im Endoplasmatischen Retikulum zurückgehalten und durch das ERAD-System abgebaut wird (Fanen P. et al. 2014).
- Klasse III: Gating-Mutationen sind Missense Mutationen, die zu einer Regulationsstörung und einer verminderten Offenwahrscheinlichkeit des Chlorid-Kanals führen und der dritten Gruppe angehören. Ein wichtiges Beispiel ist hier die *Gly551Asp-(G551D)* –Mutation (Fanen P. et al. 2014).
- Klasse IV: Gruppe Vier besteht aus CFTR-Kanälen mit einer abnormen Leitfähigkeit.
- Klasse V: Durch fehlerhaftes pre-mRNA-splicing wird in Gruppe Fünf die Menge an gesunder mRNA gesenkt und somit auch die Anzahl funktionsfähiger CFTR-Proteine verringert (Fanen P. et al. 2014).
- Klasse VI: Bei der letzten Gruppe ist die Verweilzeit des CFTR-Proteins in der Membran verkürzt (Anderson P. 2010).

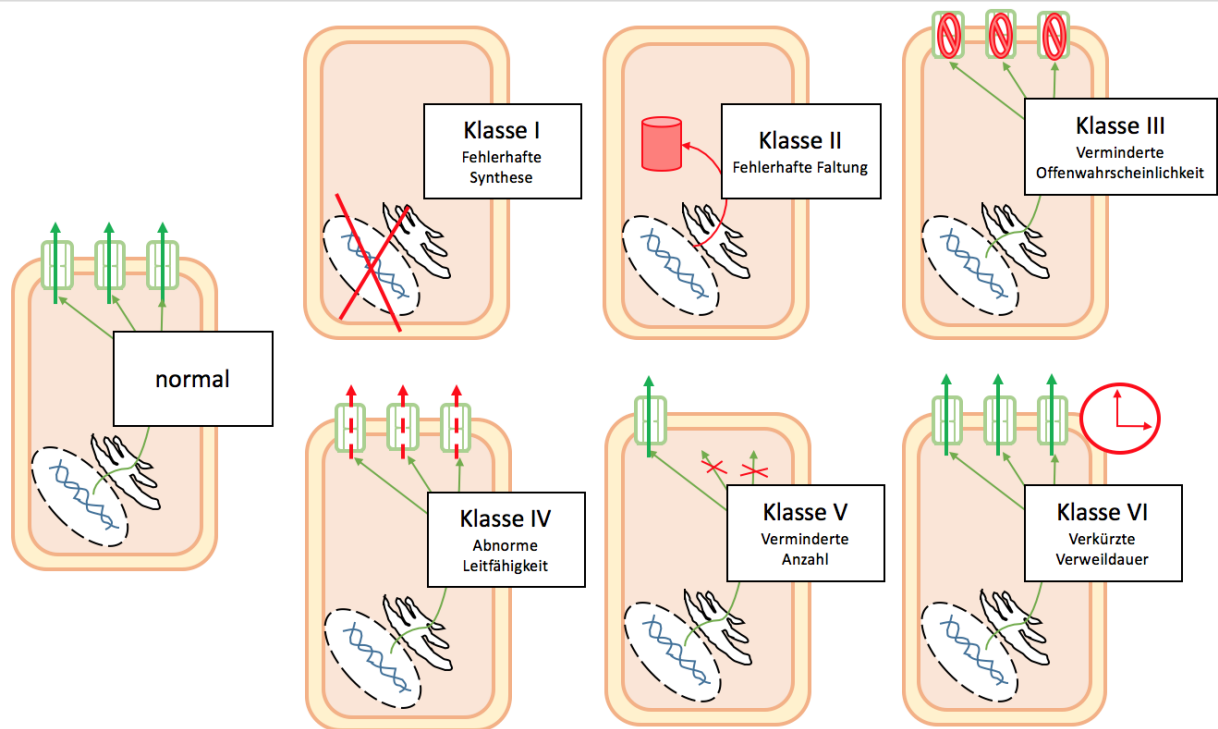


Abbildung 1: Mutationsklassen des CFTR (Fanen P. et al. 2014, Anderson P. 2010)(Abbildung Tatjana Jans)

3.1.3 Mukoviszidose als Multiorganerkrankung

Im Gesunden transportiert der CFTR-Kanal Chlorid- und Bikarbonat-Ionen gegen ihren Konzentrationsgradienten vom Intra- in den Extrazellularraum. Aufgrund des so entstandenen osmotischen Unterschiedes folgt Wasser den Ionen. Wenn dieser Mechanismus ausfällt und kein osmotischer Gradient aufgebaut werden kann, wird Wasser in der Zelle zurückgehalten und Sekrete werden zähflüssiger. Dies betrifft unter anderem Epithelzellen in den Atemwegen und im Darm, exokrine Drüsen des Verdauungstraktes, den Ductus deferens und die Schweißdrüsen (Löffler et al. 2007).

Folglich betrifft die CF viele verschiedene Organsysteme (Abbildung 2). Die Symptome können auch bei Patienten mit dem gleichen *CFTR*-Genotyp sehr unterschiedlich ausgeprägt sein.

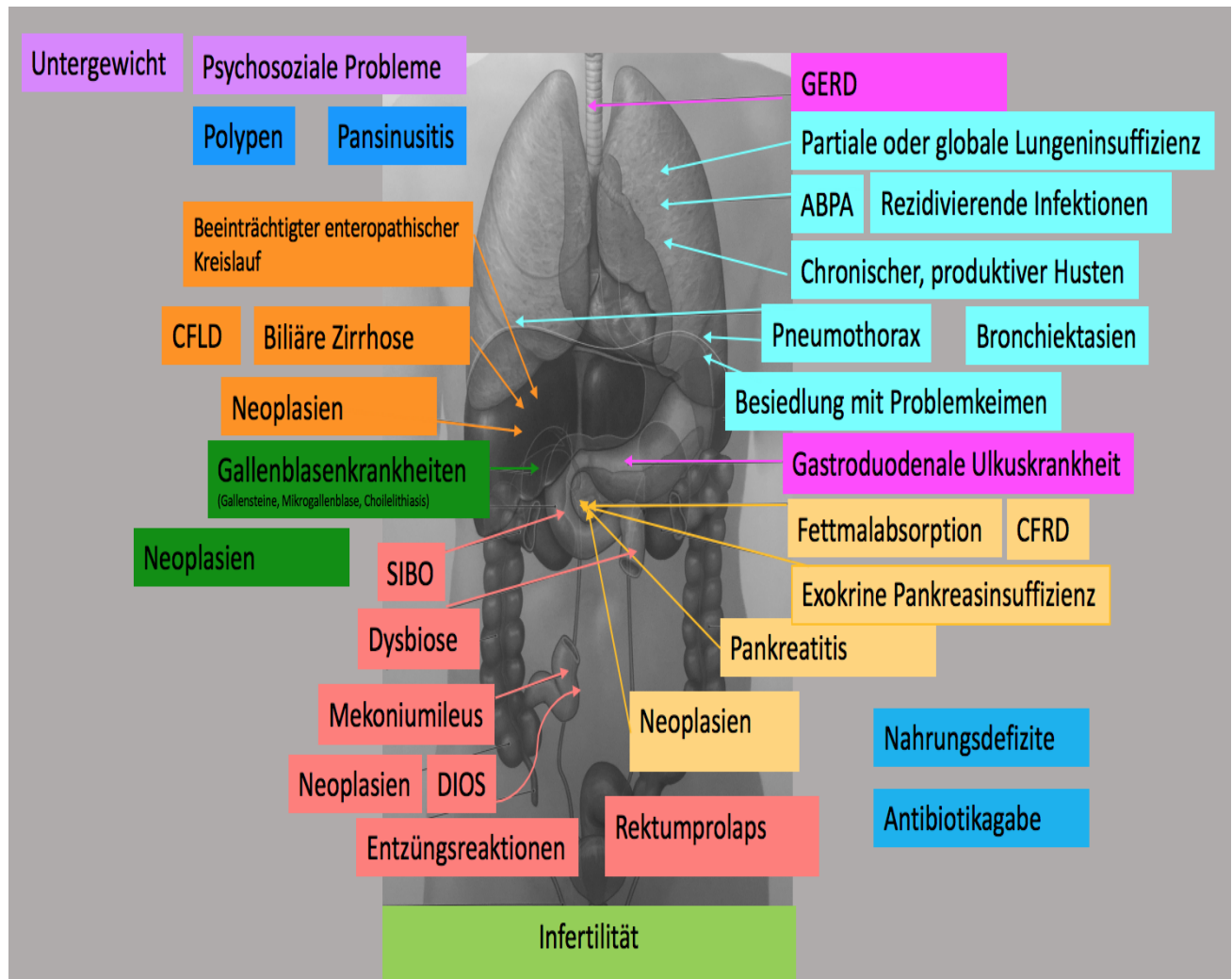


Abbildung 2: Überblick über Symptome bei CF (CFLD= Cystic fibrosis liver disease; SIBO= small intestine bacterial overgrowth; GERD= gastroduodenale Refluxkrankheit; ABPA= allergische bronchopulmonale Aspergillose; CFRD= CF-abhängiger Diabetes; DIOS=distales intestinales Obstruktions-Syndrom) (Abbildung Tatjana Jans) (Schünke M. 2009)

3.1.4 Pathophysiologie

3.1.4.1 Pathophysiologie des Pankreas

Bei Gesunden folgt auf die Nahrungsaufnahme eine vagusaktivierte Sezernierung von Sekretin und Cholezystokinin im Magen. Sekretin und vasoaktive intestinale Polypeptide, die durch den Vagusreiz in ihrer Konzentration erhöht werden, lösen cAMP-Signale aus. Durch diese Signale aktiviert, transportiert der CFTR-Kanal Chlorid-Ionen in das Lumen der Pankreas-Azini. Im Austausch von einem Chlorid-Ion von extrazellulär gegen zwei Bikarbonat-Ionen von intrazellulär durch einen Cl/HCO_3^- -Exchanger wird vermehrt Bikarbonat ins Lumen transportiert. Folglich steigt die Bikarbonatkonzentration im Lumen an und die Chlorid-

Konzentration fällt ab. Die sinkende Chlorid-Konzentration ist der Trigger für die Aktivierung von WANK- (with no lysine-) Kinasen und den Ste20-Kinasen OSR1 und

SPAK (Abbildung 3, Seite 15). Diese Kinasen hemmen nun den Chlorid-Bikarbonat-Austauscher und steigern gleichzeitig die Permeabilität des CFTR-Kanals für Bikarbonat um ein Vielfaches, sodass die HCO_3^- -Konzentration im Lumen stark zunimmt.

Ist aber der CFTR-Kanal defekt oder nicht vorhanden, wird diese Kaskade gestoppt und die Bikarbonat-Konzentration im Pankreassaft ist stark verringert (Park HW. et al. 2010).

Bikarbonat ist ein chaotropes Ion, welches geordnete Wasserstoffbrücken in anderen Molekülen löst und so zur Löslichkeit von Makromolekülen führt, die Aggregation von Muzinen und Enzymen im Pankreas hemmt und die Mizellenbildung fördert (Park HW. et al. 2010).

Ebenso ist das Bikarbonat durch Alkalisierung des sauren Chymus für die Entstehung und Aufrechterhaltung eines geeigneten pH-Wertes zur Aktivierung der Pankreasenzyme und zur Neutralisation des Magensaftes notwendig.

Der bikarbonatreiche Pankreassaft bildet die Grundlage für den Enzymtransport, Enzymaktivierung und Mizellenbildung und stellt die Flüssigkeit zum Chymustransport im Magen-Darm-Trakt dar (Park HW. et al. 2010).

Durch eine exokrine Pankreasinsuffizienz, die 85- 90% der CF-Patienten aufweisen (De Lisle RC. und Borowitz D. 2013), kommt es zu einer fehlenden Enzymaktivierung und zur Malabsorption von Fetten und Fettbegleitstoffen, z.B. fettlösliche Vitaminen. Dies führt letztendlich zu einer Steathorroe, Gewichtsverlust und einem Mangel an Vitamin A, D, E und K sowie im Wachstumsalter zu Gedeihstörungen.

Mucine bilden die Glykokalyx des Darms und sind pH- und bikarbonatabhängig. Fehlt bei Mukoviszidose ausreichend Bikarbonat, führt dies zu einem dichten, kompakten Mukus. Dieser kann die Pankreasgänge verstopfen und so eine verfrühte Enzymaktivierung im Pankreas mit nachfolgender Pankreatitis und Pankreasautolyse auslösen. Durch die zunehmende Zerstörung von Pankreasgewebe entsteht zusätzlich zu der exokrinen Pankreasinsuffizienz eine endokrine Pankreasinsuffizienz als Folge des Verlustes von β -Zellen der Langerhans-Inseln des Pankreas. Die Aufgabe dieser Zellen ist die blutzuckerabhängige Sekretion von Insulin; werden sie zerstört, führt dies zu Diabetes mellitus Typ 3, dem CF- assoziierten Diabetes (Borowitz D. 2015). Neben dem Verlust der β -Zellen führt die *CFTR*-Mutation auch zu einer Dysfunktion dieser Zellen. Zusätzlich dazu werden durch gestörte CFTR-Kanäle die α -Zellen nicht mehr

ausreichend unterdrückt, was zu einer gesteigerten Glukagon-Sekretion führt und damit die Entstehung von CFRD nochmals fördert (Kayani K. et al. 2018).

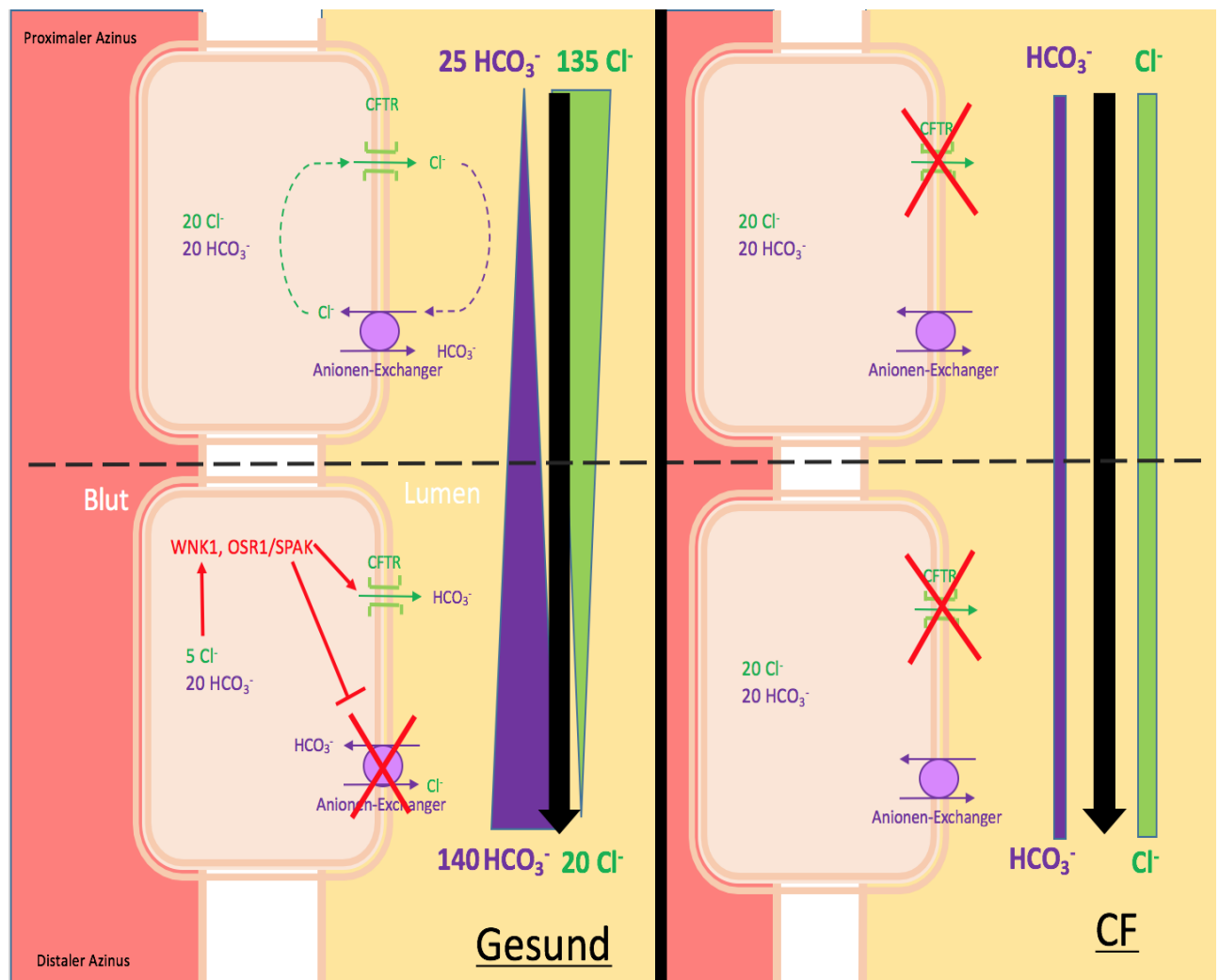


Abbildung 3: Pathophysiologie des Pankreas (Park HW. et al. 2010)(Abbildung Tatjana Jans)

3.1.4.2 Pathophysiologie der Leberbeteiligung

Die häufigste Todesursache bei CF-Patienten sind mit 69% noch immer kardiopulmonale Komplikationen. An zweiter Stelle stehen hepato-intestinale Schwierigkeiten mit knapp 7%; den größten Anteil dieser Komplikationen stellt die Mortalität wegen der CF-assoziierten Lebererkrankung (CFLD) dar (Nährlich 2017).

Wie beim Pankreas und dem Magen-Darm-Trakt kommt es in der Leber und den Gallengängen durch das fehlende CFTR zu einer verminderten Sekretion von Chlorid und Bikarbonat.

Dadurch sinkt die Wassersekretion und die Viskosität der Gallensekrete nimmt zu; folglich kommt es zur Retention der Gallensäuren in der Gallenblase und den Gallengängen.

Die sogenannte „bicarbonate umbrella“ Hypothese besagt, dass Bikarbonat in den Gallengängen und der Gallenblase für ein ausgeglichenes Säure-Basen-Verhältnis notwendig ist. Dies ist erforderlich, damit die Cholangiozyten vor Schaden durch die Gallensäuren bewahrt werden (Assisa DN. und Debray D. 2016). Kommt es nun einerseits zu einer Erhöhung der Gallensäurenkonzentration und gleichzeitig zu einer verminderten Bikarbonatsekretion, führt dies zu einer Zellmembranschädigung, Entzündung und einer Kollagenablagerung in den Gallengängen. So bildet sich nach und nach eine fokale biliäre und periportale Fibrose, die in eine multilobuläre Zirrhose mit portaler Hypertension übergehen kann. Wenn andererseits die Gallensäuren nicht mehr ausreichend ins Duodenum sekretiert werden, können Nahrungsfette nicht mehr zu Mizellen gebildet werden und die Fettabsorption wird behindert, was das Malabsorptionsproblem bei Pankreasinsuffizienz verstärkt.

Ebenso sind die Cholangiozyten anfälliger gegenüber Bakterientoxinen, die zu einer pathologischen Immunantwort mit erhöhten Zytokinspiegeln führen (Assisa DN. und Debray D. 2016, Debray et al. 2017).

Neue Studien zeigen, dass nicht immer Zirrhosen der Grund für CFLD sind, sondern auch obliterative Venopathien mit Kollagenablagerungen und Kalzifizierungen in der Portalvene und deren Ästen Auslöser für Lebererkrankungen bei Mukoviszidose sein können (Wittersa P. et al. 2017).

Aufgrund des erniedrigten pH-Wertes und der erhöhten Gallensäurenkonzentration in der Gallenblase steigt bei CF-Patienten das Risiko für Gallensteine (Assisa DN. und Debray D. 2016).

3.1.4.3 Pathophysiologie des Magen-Darm-Traktes

Durch eine erhöhte Säureproduktion im Magen, aber gleichzeitig auch einer verminderten Bikarbonatsekretion der Speichel- und Ösophagusdrüsen besteht bei CF-Patienten ein erhöhtes Risiko für die gastroösophageale Refluxkrankheit mit Sodbrennen, da die aufstoßende Salzsäure nicht mehr richtig abgepuffert werden kann (Olivier AK. et al. 2015).

Die submukösen Drüsen des Duodenums, die Brunner Drüsen, sezernieren bei Mukoviszidose eine geringere Bikarbonatmenge, was zur Bildung eines visköseren Mukus führt.

Mephrin beta ist eine Metalloprotease, die bei neutralen pH-Werten ihr Wirkoptimum aufweist und Mucinanteile, die über lange Ketten mit den Wänden des Darms verbunden sind, schneidet. Bei erhöhter Azidität kann Mephrin nicht arbeiten und lange Mucinketten bleiben an den Darmwänden kleben (Borowitz D. 2015).

Die Kombination aus visköserem und an den Darmwänden haftendem Mukus zusammen mit einem zäheren Chymus aufgrund verminderter Wassersekretion ist eine der Ursachen der Beschwerden im Magen-Darm-Trakt bei CF.

Small intestine bacterial overgrowth (SIBO)

Bei Gesunden finden sich zwischen 300 bis 500 verschiedene Bakterienspezies im Darm, wobei die Bakteriendichte nach distal ansteigt. Ist die Bakteriendichte allerdings durch zäheren Mukus, verlängerte Azidität des Chymus und verminderte Peristaltik soweit erhöht, dass sich mehr als 10 Kolonie-formende Bakterieneinheiten pro Milliliter Darmflüssigkeit befinden und diese den Darmabschnitt überwuchern, führt dies zur Ausbildung des SIBO im Dünndarm (Dorsey J. und Gonska T. 2017).

Defensine sind Bestandteil der immunologischen Abwehr gegen pathogene Bakterien. Da diese aber am besten bei neutralen pH-Werten arbeiten, wird ihre Wirkung bei Mukoviszidose Patienten reduziert und Bakterien können sich leichter vermehren. Daneben dient der zähere Mukus per se als Nährboden für Pathogene.

Als Reaktion auf die steigende Bakterienzahl bilden die Brunnerdrüsen vermehrt ihr Sekret, was zu einem Teufelskreis führt, da so immer mehr Nährboden für Keime und schlechtere Arbeitsbedingungen für Defensine geschaffen werden (Borowitz D. 2015).

Symptome des SIBO sind Diarrhö, Blähungen, Steathorroe, eine makrozytäre Anämie und Gewichtsverlust (De Lisle RC. und Borowitz D. 2013).

Intestinale Dysbiose

Das Mikrobiom des Darmes ist unter anderem für die Verdauung, Hochregulation zytoprotektiver Gene, die Immunabwehr pathogener Keime und Verminderung von Entzündungsreaktionen verantwortlich. Durch eine Veränderung der Mukus-Zusammensetzung, pH-Änderungen und häufige Gabe von Antibiotika kann es bei CF-Patienten zu einer Störung des Mikrobioms mit erhöhter Bakterienzahl und verminderter Bakteriendiversität kommen. Dies hat Durchfälle, Bauchschmerzen und Blähungen zur Folge (Dorsey J. und Gonska T. 2017, Hoffmann LR. et al. 2014, Schippa S. et al. 2013, Bruzzese E. et al. 2014, del Campo R. et al. 2014).

Entzündungsreaktionen

Akute Phase Proteine, wie IL-6 und IL12, sowie I-FABP und Calprotectin sind bei CF häufig erhöht und deuten auf Enterozytenschäden und eine chronische Inflammation des Darmes hin (Dorsey J. und Gonska T. 2017). Bei 60% der CF-Patienten lassen sich morphologische Anomalitäten wie Erytheme und Ulzerationen als Folge der Entzündungsreaktion im Darm finden (De Lisle RC. und Borowitz D. 2013). Die verminderte Defensinaktivität und das veränderte Mikrobiom sowie die Entzündungsreaktion beeinflussen und fördern sich gegenseitig.

Obstruktive Veränderungen

Beim Neugeborenen mit CF ist das häufigste Symptom obstruktiver Veränderungen der Mekoniumileus, bei Kindern und Erwachsenen ein Darmverschluss im Sinne des DIOS und die Obstipation.

Beim DIOS kommt es zu einer kompletten Obstruktion und/oder Invagination des distalen Ileums oder proximalen Kolons durch einen eingedickten, zähen Chymus. Da hier keine Darmpassage mehr besteht, ist das DIOS ein perakutes bis akutes Krankheitsbild mit Erbrechen und Bauchschmerzen. Im Gegensatz dazu findet bei der Obstipation noch eine Darmpassage statt, diese ist jedoch stark verlangsamt, was zu Bauchschmerzen, vermindertem Stuhlgang und harter Stuhlkonsistenz führt.

Die Ursachen lassen sich auf sekretorische Veränderungen und eine verminderte Motilität des Darmes zurückführen. Durch eine verminderte Chloridsekretion des CFTR-Kanals kommt es passiv zu einer geringen Wassersekretion und damit zu einem festen, dehydrierten Chymus. Dies wird durch eine erhöhte Flüssigkeitsaufnahme durch epitheliale Natrium-Kanäle noch gefördert. Zusätzlich verringern die enterische neuromuskuläre Dysfunktion und Muskelhypertrophie der glatten Muskulatur die Motilität des Darmes.

Fettmalabsorption durch die Pankreasinsuffizienz bewirkt eine Aktivierung der „ileal break“, damit ist ein negativer Feedback-Mechanismus zur Kontrolle des Nahrungstransportes gemeint. Dieser wird durch hohe Fettmengen im Ileum aktiviert, verringert die Motilität und erhöht damit die Passagezeit des Chymus, was zu einem Völlegefühl und einer verringerten Nahrungsaufnahme des Betroffenen führt (Abraham JM. und Taylor C. 2017).

Kolonkarzinom

Bei einer Langzeitstudie über 20 Jahre wurde gezeigt, dass CF-Patienten eine höhere Inzidenz von Kolonkarzinomen aufweisen und gleichzeitig bei Krankheitsbeginn jünger sind, als die

Normalbevölkerung. Eine Rolle hierfür können die veränderte Mukus-Zusammensetzung und Gallensäurenkonzentration, das chronische Nahrungsdefizit und die ständige intestinale Entzündung spielen. Ebenso wird diskutiert, ob das *CFTR*-Gen ein Onkogen für Kolonkarzinome darstellt (Abraham JM. und Taylor C. 2017).

3.2 Person reported outcome

Person reported outcome (PRO) ist ein Überbegriff für patientenberichtete Ergebnisse, also für Fragebögen oder Interviews, die von Patienten selbst oder von externen Beobachtern, sogenannten Proxies, ausgefüllt oder beantwortet werden (Solé A. et al. 2017).

Man unterscheidet zwischen objektiven Größen, wie zum Beispiel Größe, Gewicht oder FEV1, die numerisch gemessen werden können und den subjektiven Aspekten, die nur der Patient selbst adäquat einschätzen kann, wie die Lebensqualität.

Es gibt drei verschiedene Konzepte der PROs, die jeweils verschiedene Ziele verfolgen (U.S. Department of Health and Human Services FDA Center for Drug Evaluation and Research 2006).

1. Allgemeine Fragesysteme

Der MOS 36-item short form Health Survey oder auch das Sickness Impact Profile gehören zu der Gruppe der allgemeinen PROs, die den Gesundheitszustand unabhängig von bestimmten Krankheiten beurteilen. Dies bringt den Vorteil, dass man leicht Gesunde mit Kranken oder auch verschiedene Krankheitsbilder miteinander vergleichen kann. Nachteil ist, dass diese PROs nicht sehr sensibel für Therapieeffizienz oder bestimmte Krankheitsaspekte sind.

2. Fragesysteme zur Zweckmäßigkeit

Analysen, wie der Karnofsky Performance Index, bilden einen einfach numerischen Wert ab, der schnell einen Überblick über den Gesundheitszustand bringt, aber nicht sehr sensibel und krankheitsspezifisch ist und nur schwer geringere Schwankungen darstellen kann.

3. Krankheitsspezifische Fragesysteme

Diese Gruppe beinhaltet Fragesysteme, die speziell für eine bestimmte Erkrankung konzipiert wurden und gezielt auf Krankheitssymptome eingehen und so sehr sensibel für Symptome und Veränderung des Gesundheitszustandes sind. Ein Beispiel hierfür, welches generalisiert die Lebensqualität von CF-Patienten erfragt, ist der CFQ-R (Abbott J. et al. 1997).

Früher stellten Arzt-Patienten-Gespräche die Grundlage der PROs dar, heute werden immer öfter multidimensionale Fragebögen genutzt. Diese bestehen aus mehreren Fragen, die aus mindestens drei verschiedenen Domänen, wie dem physischen und psychischen Gesundheitszustand oder auch dem sozialen Umgang, stammen.

Durch das Patienten-zentrierte Vorgehen kann man wichtige, standardisierte, validierte und zuverlässige Informationen über Symptome, Gesundheitswahrnehmung und Lebensqualität des Patienten erhalten. Aus diesem Grund stellen die PROs wichtige Endpunkte in klinischen Studien und Medikamententrials dar, ebenso dienen sie der Verbesserung der klinischen Versorgung und liefern neue Informationen in der Forschung (Bullinger und Quitman 2014, Solé A. et al. 2017).

Die Entwicklung und Validierung eines solchen patient reported outcome, entsprechend den FDA-Leitlinien, besteht aus mehreren von der FDA entworfenen Schritten (U.S. Department of Health and Human Services FDA Center for Drug Evaluation and Research 2006).

Entwicklung eines PROs:

1. Identifizierung des Konzeptes und der Domänen, die für die Fragestellung wichtig sind.
2. Entwicklung des Tools mit den dazugehörigen Items, dem Zeitintervall und dem Format der Fragen und den dazugehörigen Antwortmöglichkeiten
3. Evaluation der psychometrischen Eigenschaften
4. Modifikation während des Einsatzes beim Patienten

Abbildung 4: Entwicklung der PROs (U.S. Department of Health and Human Services FDA Center for Drug Evaluation and Research 2006)

3.2.1 Lebensqualität

1976 definierte die WHO Gesundheit als „Health is a state of complete physical, mental and social wellbeing and not merely the absence of disease or infirmity“ (World Health Organization. Preamble to the constitution of the World Health Organization. In: Basic Documents 1976). Dadurch entwickelte sich das multidimensionale, biopsychosoziale Modell der Gesundheit, in dem deutlich wird, dass nicht nur die Lebensdauer, sondern auch die Lebensqualität von großer Bedeutung ist (Bullinger und Quitman 2014). Vor allem bei chronischen Krankheiten wie CF ist es wichtig, nicht nur das Leben zu verlängern, sondern auch die Health-related Quality of Life (HR-QoL) auf möglichst hohem Niveau zu erhalten. Die vier Grundsäulen der Lebensqualität sind körperliche Verfassung, psychisches Befinden,

soziale Beziehungen und funktionelle Komponenten, wie die Leistungsfähigkeit im Alltag (Bullinger 1991).

Durch das „Needs-based-model“ wird Lebensqualität als die Möglichkeit und Leistungsfähigkeit eines Individuums definiert, bestimmte Bedürfnisse zu befriedigen (Abbott J. et al. 1997). Hier lässt sich schon erkennen, dass ein Zusammenhang zwischen den Erwartungen des Patienten und dessen Einschätzung seiner Lebensqualität besteht. Nur etwa 10- 15% der Varianz der Lebensqualität wird durch objektive Personenmerkmale, wie Krankheit oder Alter, bestimmt. Dies wird durch das „Zufriedenheitsparadoxon“ erklärt, welches besagt, dass objektive Lebensumstände sich nur in einem relativ geringen Ausmaß auf die subjektive Lebensqualität auswirken (Herschbach 2002).

3.2.2 Cystic Fibrosis Questionnaire revised

Der Cystic Fibrosis Questionnaire revised (CFQ-R) ist ein für CF konzipierter, krankheitsspezifischer, gesundheitsbezogener Fragebogen zur Lebensqualität (HR-QoL). Er wurde ursprünglich in Frankreich entwickelt, in den USA überarbeitet und inzwischen in 38 verschiedene Sprachen übersetzt. Er ist ein wichtiger PRO für CF. Es besteht eine Korrelation zwischen den Ergebnissen des CFQ-R und Exazerbationsraten, Lungenfunktion, BMI und Mortalität, sodass er mittlerweile nicht nur als Endpunkt in klinischen Studien, zur Kontrolle der Therapie oder Medikamentenstudien genutzt wird, sondern auch als Entscheidungshilfe für die Listung von CF-Patienten zur Lungentransplantation dient (Solé A. et al. 2017, Ronit A. et al. 2017, Schmidt A. et al. 2009).

Es gibt vier verschiedene Formen des CFQ-R, die sich nach dem Alter des Patienten richten. Unterteilen lassen sie sich in:

- einen Fragebogen für Patienten im Alter zwischen dem 6. und 11. Lebensjahr,
- einen Fragebogen für 12-13-Jährige,
- einen Fragebogen für Patienten ab dem 14 Lebensjahr,
- einen per proxy-Fragebogen für die Eltern von Kindern im Alter zwischen 6 und 13 Jahren.

Insgesamt beinhaltet er bei den Kindern 44 Fragen, bei den Jugendlichen und Erwachsenen 50 Fragen aus 12 Domänen, wobei sich nur vier Fragen gezielt auf abdominelle Beschwerden, wie Bauchschmerzen, Diarrhö, Blähungen und Essensprobleme beziehen.

Die Domänen des CFQ-R:

- Körperliche Leistungsfähigkeit
- Rollenwahrnehmung
- Vitalität
- Emotionen
- Soziale Wahrnehmung
- Selbstbild
- Essstörungen
- Belastung durch die Therapien
- Gesundheitswahrnehmung
- Gewicht
- Respiratorische Symptome
- Abdominelle Symptome

Abbildung 5: Domänen des CFQ-R

3.2.3 CFAbd-Score

2015 wurde in Jena in der Arbeitsgruppe um Dr. Mainz die erste Form des CFAbd-Score entwickelt, der initial als JenAbdomen-Score bezeichnet wurde. Da sich die Forschung bisher hauptsächlich mit den respiratorischen Symptomen bei CF auseinandergesetzt hat, wurde dieser Fragebogen entwickelt, um einerseits die Forschung in diesem bisher eher vernachlässigten, aber immer wichtiger werdenden Bereich voranzubringen und andererseits, um ein gutes Messinstrument für die abdominellen Beschwerden bei CF-Patienten zu haben. Dies wird erforderlich, weil neue Modulatoren der CFTR-Funktion teils erhebliche Effekte auf abdominelle Symptome von CF-Patienten haben, diese und ihre Änderungen aber bisher nicht adäquat erfasst werden konnten (Ramsey BW. et al. 2011, Davies JC. et al. 2013). Im Sinne der Entwicklung eines PROs nach den FDA Leitlinien wurden so die ersten zwei Schritte, Konzept- und Fragebogenentwicklung, erfolgreich abgeschlossen. Inzwischen wurden die Ergebnisse der ersten Studie bereits mit morphologischen Erscheinungen beim Ultraschall unterstrichen und eine dritte Studie hat die Ergebnisse der Mukoviszidose-Patienten mit einer gesunden Kohorte verglichen (Tabori H. et al. 2017a, Tabori H. et al. 2017b, U.S. Department of Health and Human Services FDA Center for Drug Evaluation and Research 2006, Jaudszus A. et al. in prep.).

In dieser Arbeit wird die dritte Version des CFAbd-Scores auf weitere psychometrische Eigenschaften untersucht, sodass der Fragebogen demnächst auch als standardisiertes Messinstrument bei CF genutzt werden kann.

Der Score enthält 28 Fragen aus 5 Domänen. Die Fragen teilen sich in Selbstrating-Fragen, visuelle Analogskalen und Bilderfragen zur Häufigkeit und Stärke der Symptome auf.

Domänen des CFAbd-Score 3.1

- Schmerzen
- Gastrointestinale Symptome
- Stuhlcharakteristika
- Symptom-assoziierte Lebensqualität
- Störung des Essverhaltens und Appetits

Abbildung 6: Domänen des CFAbd-Score 3.0

4 Herleitung der Aufgabenstellung

Der CFAbd-Score stellt als erster deutscher Fragebogen, der speziell auf abdominelle Beschwerden bei Mukoviszidose ausgerichtet ist, ein neues Messinstrument für Forschung, Studien und Therapieoptimierung dar. Damit er sich als anerkannter Fragebogen etablieren kann, müssen die psychometrischen Testeigenschaften überprüft werden. Diese Notwendigkeit der Überprüfung der Gütekriterien, wie Reliabilität und Validität, geht auf die klassische Testtheorie zurück (Bühner M. 2011).

Natürlich sollten medizinische Messinstrumente eine möglichst hohe Zuverlässigkeit bei den Gütekriterien aufweisen und dahingehend auch verbessert werden. Diese Optimierung darf allerdings nur in einem gewissen Rahmen stattfinden, das heißt es sollten nicht aus dem Grund zur Verbesserung der Gütekriterien große Einschränkungen in der Praktikabilität und wissenschaftlichen Stabilität des Tests in Kauf genommen werden (Landgraf J.M. 1999).

Zu den vorangehenden Versionen des CFAbd-Scores gibt es bereits drei Studien, die jeweiliges Augenmerk auf verschiedene Aspekte gesetzt hatten.

In der ersten und zweiten Studie wurde die Inhaltsvalidität anhand der Korrelation zwischen dem Score-Ergebnis und Genotyp, Pankreasstatus, Diagnosehistorie und Ultraschalluntersuchungen untersucht (Tabori H. et al. 2017a, Tabori H. et al. 2017b).

In der dritten Studie wurde die Kriteriumsvalidität bewertet. Es zeigten sich klare diskriminative Eigenschaften des CFAbd-Scores für die Kriterien CF und Gesund (Jaudszus A. et al. in prep.).

In dieser neuen Studie werden weitere psychometrische Eigenschaften des CFAbd-Scores in der Version 3.1 untersucht. Ziele sind die Zuverlässigkeit der Retest-Korrelation zu ermitteln und durch den Vergleich vom CFAbd-Score 3.1 mit dem CFQ-R die Konvergente Validität zu bestimmen. Ebenso werden auch bei dieser Testversion wieder die Ergebnisse der Häufigkeitsverteilung und der internen Validität analysiert.

5 Material und Methoden

5.1 Aktueller CFAbd-Score

Die Grundlage dieser Arbeit bildet der CFAbd-Score, der im Oktober 2016 aktualisiert wurde. Er ist ein einseitiger Fragebogen mit 28 Fragen, sowie demographischen und anthropometrischen Angaben zu Geschlecht, Alter, Größe und Gewicht.

Alle Fragen beziehen sich auf die Symptome und Einschränkungen in den letzten zwei Wochen vor der Befragung.

Die ersten 23 Fragen sind im multiple Choice System gestellt. Der Patient wird aufgefordert zwischen sechs Auswahlmöglichkeiten die Häufigkeit (Möglichkeit: „nie“ bis „immer“) und die Schwere des Problems (Möglichkeit: „kein Problem“ bis „schlechter kann es nicht mehr werden“) einzuschätzen. Anschließend muss der Patient aus Bildern mit Konsistenz-Formen und Farben von Stuhlgang die für ihn entsprechenden auswählen.



















Wie ist die Stuhlkonsistenz in den letzten 2 Wochen gewesen? <i>(bitte ankreuzen, Mehrfachnennungen möglich)</i>													
Wie ist die Stuhlfarbe in den letzten 2 Wochen gewesen? <i>(bitte ankreuzen, Mehrfachnennungen möglich)</i>													

Abbildung 7: Fragen zu Stuhlfarbe und -konsistenz

Gefolgt wird dies von einer weiteren multiple Choice Frage zu der Dauer der Schmerzen.

Visuelle Analogskalen bilden die letzten zwei Fragen.

Die 28 Fragen lassen sich in fünf Domänen zusammenfassen, die einen Überblick über Bauchschmerzen, Verdauungsbeschwerden, Ernährung und Lebensqualität liefern.

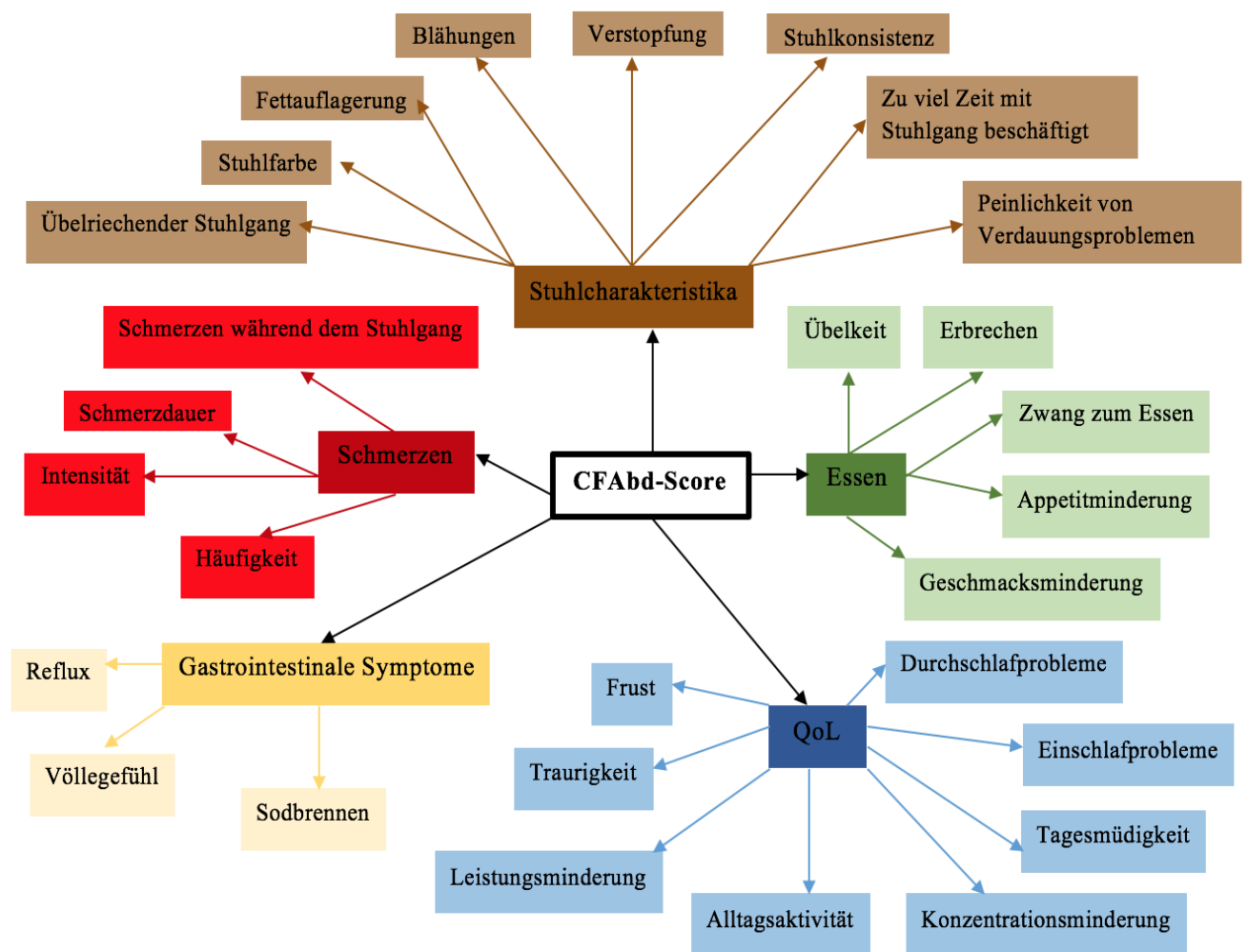


Abbildung 8: Domänen und Fragen des CFAbd-Score 3.1

Jede Frage kann einen Wert zwischen 0 und 5 annehmen, wobei niedrigere Werte eine geringere Belastung anzeigen. Die Summe der Fragen einer Domäne wird anschließend durch den Maximalwert der angekreuzten Items geteilt und mit 100 multipliziert, was die Punktwerte der einzelnen Domänen darstellt. Der Score setzt sich am Ende aus den Mittelwerten der Domänenpunkte zusammen. Das bedeutet je höher der Score ist, desto schwerer sind die Symptomausprägung und die Einschränkungen der Lebensqualität.

$$\text{Domänenpunkte} = \frac{\text{Summe der angekreuzten Items}}{\text{Summe der maximal möglichen Itemwerte}} * 100$$

Abbildung 9: Berechnung der Domänenpunkte

Die Berechnung des CFAbd-Scores orientiert sich an der Auswertungsweise des CFQ-R. Im Unterschied zum CFAbd-Score gibt es beim CFQ-R für jede Frage nur vier Auswahlmöglichkeiten mit Punkten zwischen 1 und 4. Im Gegensatz zum CFAbd-Score bedeutet ein höherer CFQ-R-Score eine höhere Lebensqualität bzw. eine niedrigere Krankheitsbelastung.

$$\text{Wert der HR} - \text{QoL} = \frac{(\text{Summe der angekreuzten Itemwerte} - \text{Summe mind. mögl. Itemwerte})}{(\text{Summe max. mögl. Itemwerte} - \text{Summe mind. mögl. Itemwerte})} * 100$$

Abbildung 10: Berechnung CFQ-R

5.2 Patientenkollektiv und Datenerhebung

Im Rahmen der in der Kinderklinik Jena durchgeführten Querschnittsstudie wurden im Zeitraum von April bis November 2017 insgesamt 128 CF-Patienten aller Altersklassen rekrutiert, um sowohl den CFAbd-Score 3.1, als auch den CFQ-R gleichzeitig auszufüllen. Ein Drittel dieser Patienten, also insgesamt 43, füllten in einem Abstand von 3 bis 20 Wochen den CFAbd-Score erneut aus.

53,9% der Befragten waren weiblich, beim Re-Test war das Geschlechterverhältnis mit 51,2% Frauen in etwa gleich.

Bei der ersten Befragung betrug das mittlere Alter $21,4 \pm 14,9$ Jahre.

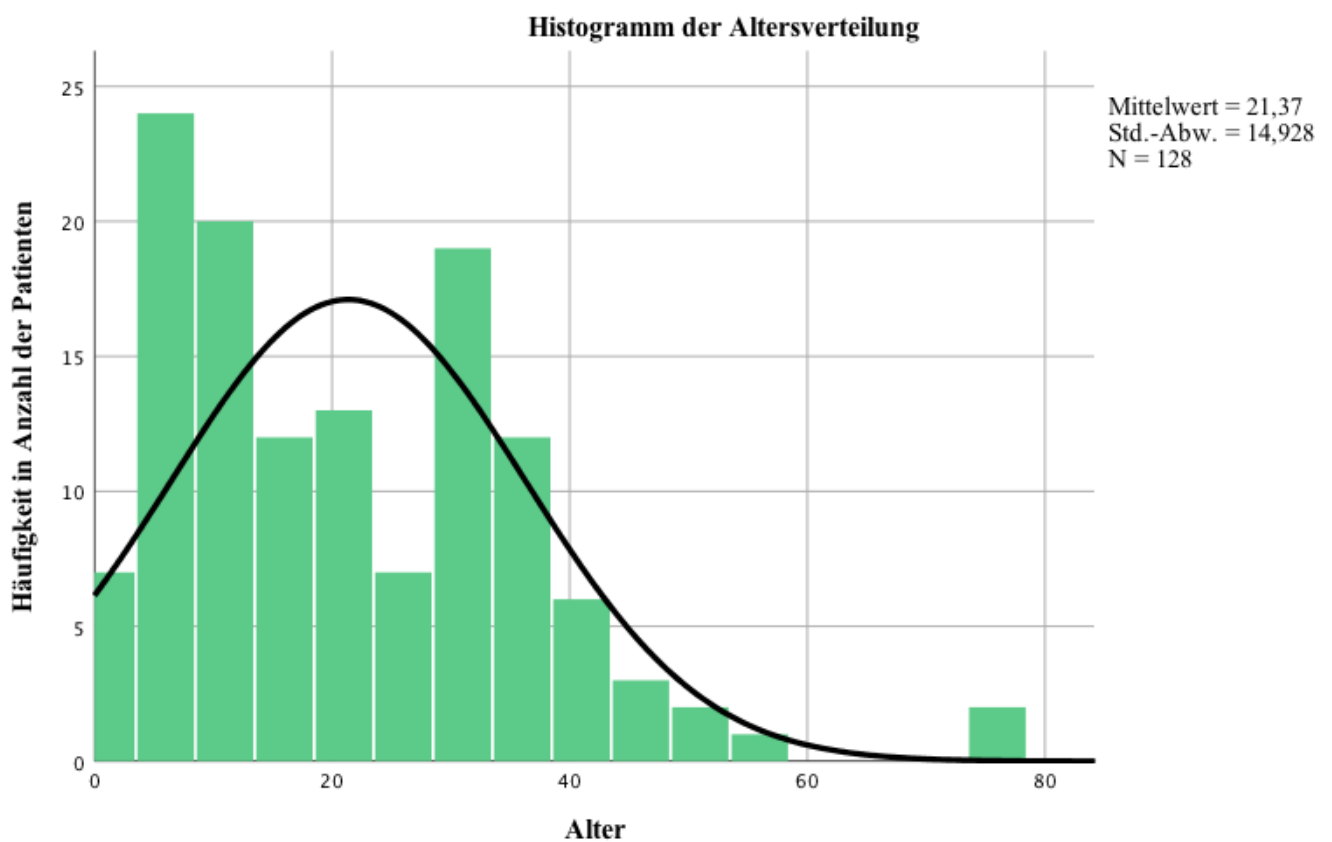


Abbildung 11: Histogramm der Altersverteilung

Die Patienten wurden entsprechend dem altersspezifischen CFQ-R in 4 Altersgruppen eingeteilt.

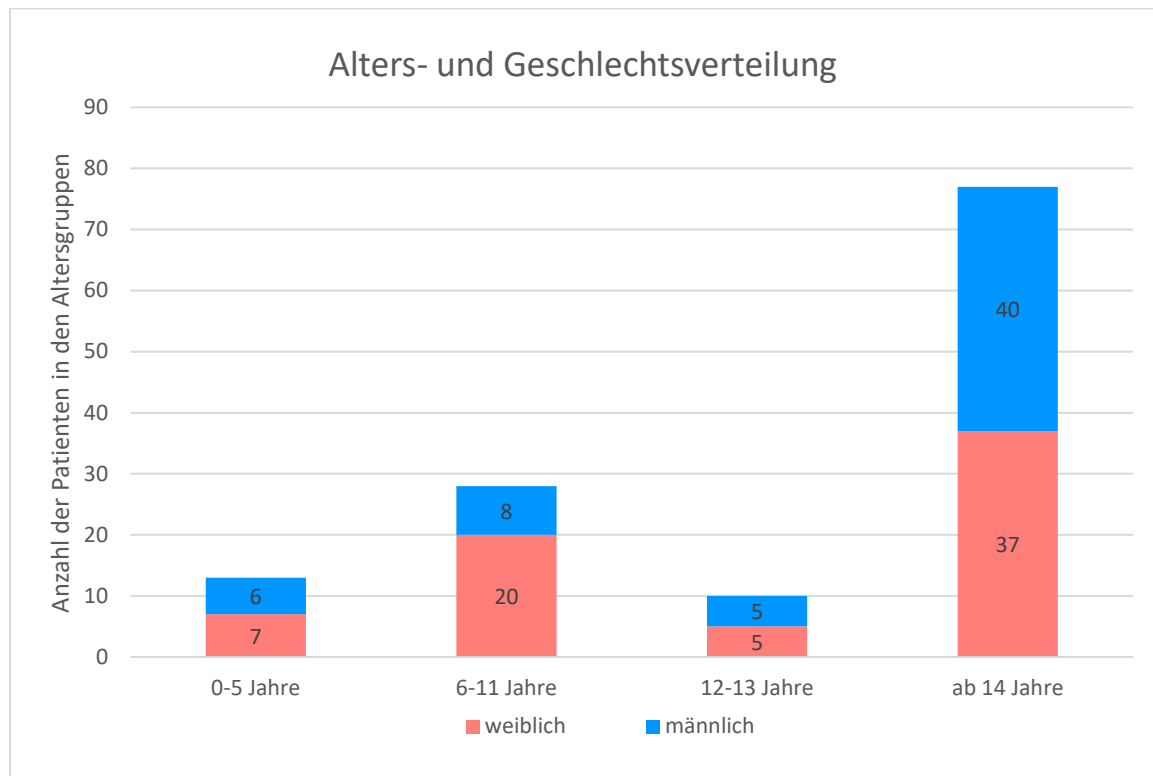


Abbildung 12: Alters- und Geschlechterverteilung bei der 1. Befragung

Bei der wiederholten Befragung lag das mittlere Alter mit $21,3 \pm 12,4$ Jahre etwas niedriger als bei der ersten.

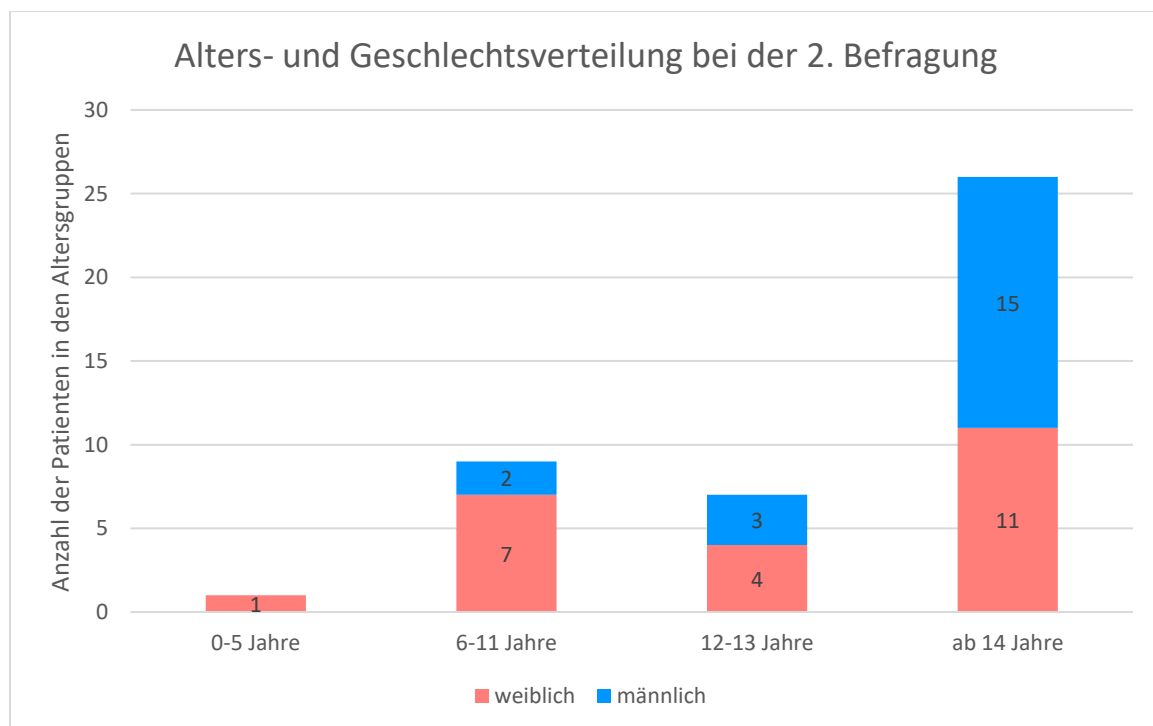


Abbildung 13: Diagramm der Alters- und Geschlechtsverteilung bei der 2. Befragung

Ausschlusskriterien bei der Korrelation des CFAbd-Score mit dem CFQ-R

Da der CFQ-R erst ab einem Alter von 6 Jahren als PRO genutzt werden kann, wurden zur Validierung der konvergenten Validität und Paralleltestreliabilität alle Patienten unter 6 Jahren ausgeschlossen. Ebenfalls wurden Patienten, die weniger als 50% der Fragen beantwortet hatten, nicht mit in die Wertung einbezogen.

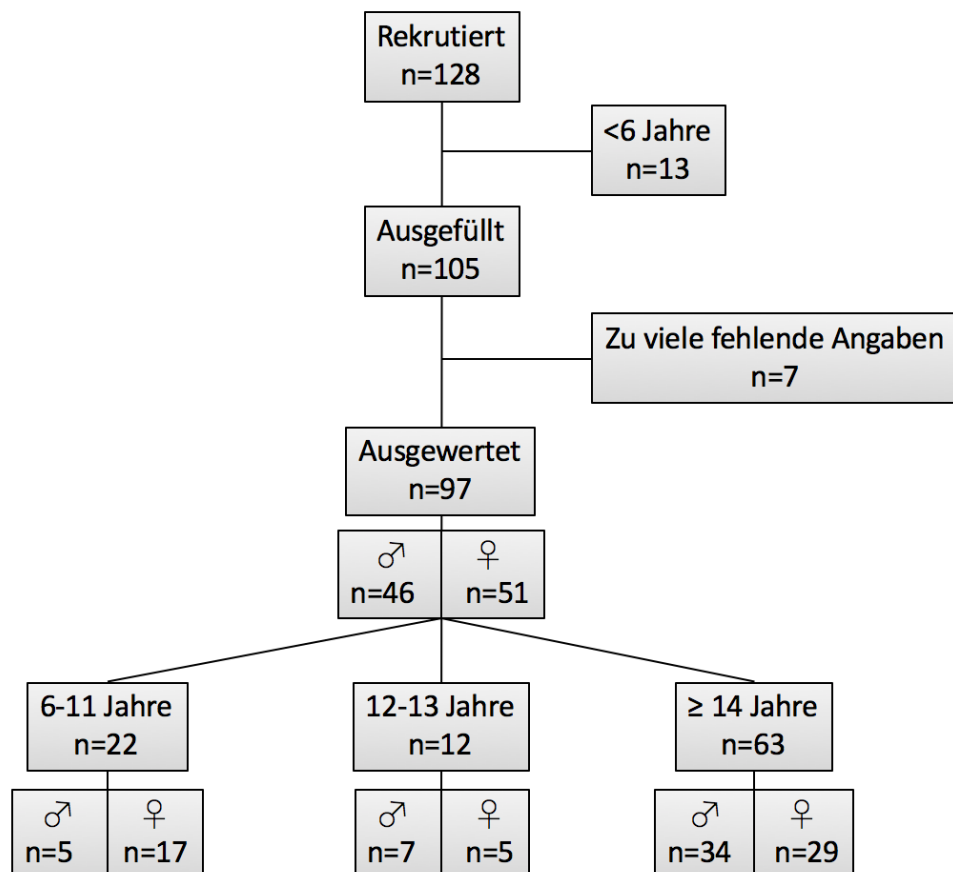


Abbildung 14: Ausschlusskriterien

Patientenkollektiv bei 1. Befragung

2016 lag im deutschen Mukoviszidose Register der Anteil der homozygoten *F508del*-Mutationen bei 46,9% (Nährlich 2017). Mit 44,6% entsprach das Patientenkollektiv dieser Studie in etwa dem deutschen Durchschnitt.

Mehr als die Hälfte der Patienten (54,8%) waren untergewichtig mit einem BMI unter 18,5 kg/m², nur zwei der Befragten hatten einen BMI über 25 kg/m² und waren damit übergewichtig oder sie wiesen sehr große Muskelmassen auf.

Vor allem bei Kindern ist der Perzentilen-Bereich, in dem sie sich befinden, sehr wichtig. Der BMI von 22,6% der Befragten lag unter der 10. Perzentile, das heißt 28 der Patienten waren im Verhältnis zu ihrer Körpergröße leichter als 90% ihrer Gleichaltrigen.

In der Häufigkeitsverteilung CF-assoziiierter abdomineller Komplikationen gab es zwischen dem deutschen Mukoviszidose Register und dieser Patientenkohorte Unterschiede, wobei die Tendenz gemäß der folgenden Abbildung bei allen in die gleiche Richtung der Häufigkeiten geht.

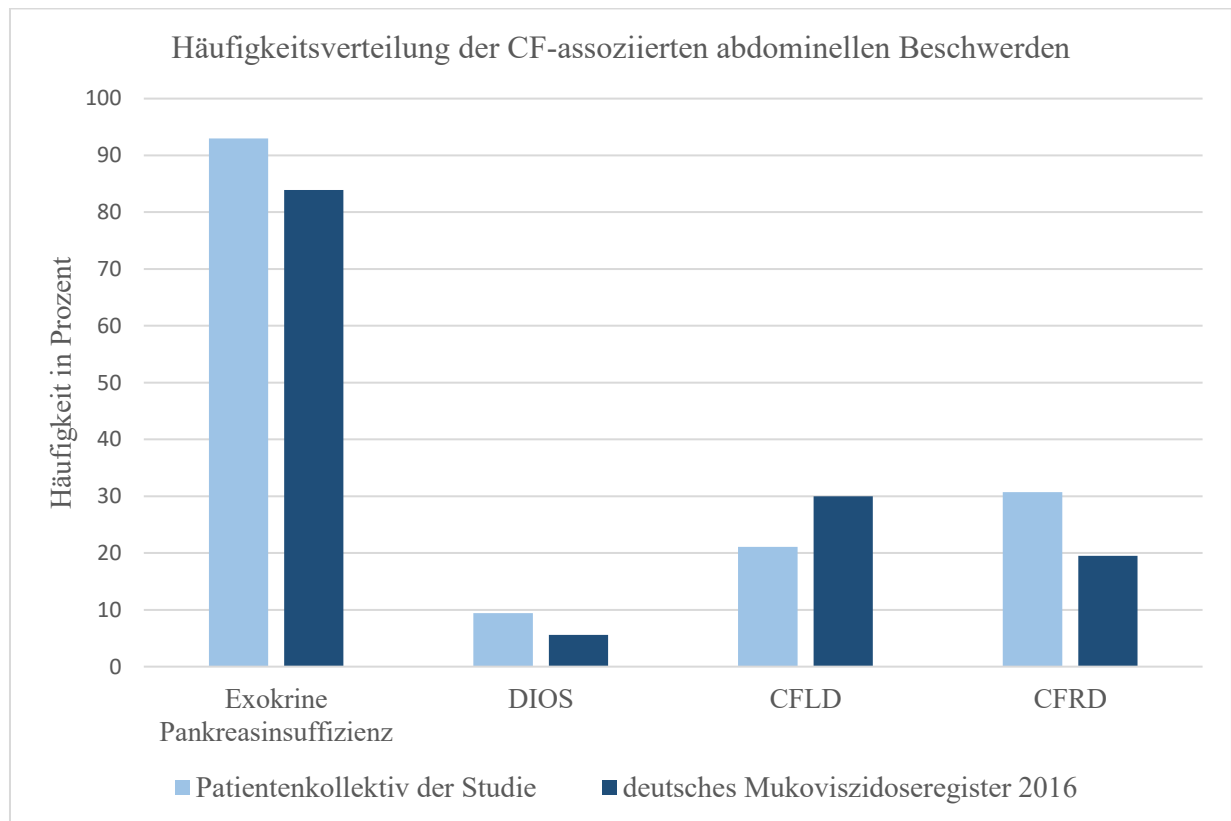


Abbildung 15: Häufigkeitsverteilung der CF-assoziierten abdominellen Beschwerden im Vergleich zwischen Patientenkollektiv und dem deutschem Mukoviszidose Register 2016 (Nährlich 2017) (DIOS= distales intestinales Obstruktionssyndrom; CFLD= CF-assoziierte Lebererkrankung; CFRD= CF-assoziiierter Diabetes Typ 3)

Tabelle 1 Patientenkollektiv (DIOS=distales intestinales Obstruktionssyndrom; CFLD= CF-assoziierte Lebererkrankung, CFRD=CF-assoziiierter Diabetes mellitus; PPI=Protonenpumpeninhibitoren)

Variable	Häufigkeit	
	n=	%
Geschlecht		
Weiblich	69	53,9
Männlich	59	46,1
Alter		
0-5 Jahre	13	10,2

Variable	Häufigkeit	
	n=	%
6-11 Jahre	28	21,9
12-13 Jahre	10	7,8
≥ 14 Jahre	77	60,2
BMI		
Untergewicht (BMI < 18,5 kg/m ²)	69	54,8
Normalgewicht (BMI 18,5- 25 kg/m ²)	55	43,7
Übergewicht (BMI > 25 kg/m ²)	2	1,6
BMI-Perzentile		
< 10. Perzentile	28	22,6
10.-90. Perzentile	94	75,8
> 90. Perzentile	2	1,6
CFTR-Genotyp		
F508del / F508del	57	44,9
F508del / G551D	13	10,2
F508del / Andere	45	35,4
G551D / Andere	3	2,3
Andere / Andere	9	7,1
CF-Abdominelle Manifestationen		
Exokrine Pankreasinsuffizienz	119	93
Mekoniumileus in der Vergangenheit	13	10,2
DIOS in der Vergangenheit	12	9,4
Rektalprolaps in der Vergangenheit	10	7,9
CFLD	27	21,1
CFRD	39	30,7
Insulin-abhängiger CFRD	25	19,7
Regelmäßige Einnahme von PPI	34	26,8

Bei den CFAbd-Score Fragebögen der 128 Patienten fehlten insgesamt 103 Angaben, also 2,87%. Mit 45 leeren Antwortfeldern war die Domäne der Stuhlcharakteristika am lückenhaftesten ausgefüllt, wobei die Fragen zu Stuhlfarbe und -konsistenz mit 36 fehlenden Fragen die zwei am wenigsten beantworteten Fragen darstellten. Ebenso füllten nur 111 Patienten die Frage zur Schmerzdauer aus.

Im Rahmen der Plausibilitätsanalyse wurden 24 Antworten, 0,67%, aus der Wertung genommen. Diese unlogischen Antworten im Zusammenhang mit Angaben zu demselben Grundproblem fanden sich in der Schmerzdomäne (Beispiel: Schmerzhäufigkeit und Schmerzintensität wurden mit „0“ und Schmerzdauer mit „2“ angegeben).

Zur Auswertung dieser Studie wurden Datenbanken in Excel erstellt und die Daten in Excel und SPSS ausgewertet.

5.3 Statistische Methoden

Zur Validierung eines psychometrischen Tests gibt es verschiedene Kriterien, die die Testgüte bestimmen. Neben den Hauptgütekriterien Reliabilität, Validität, Objektivität und Skalierbarkeit, sind auch die Nebengütekriterien zur Beurteilung eines Fragebogens wichtig.

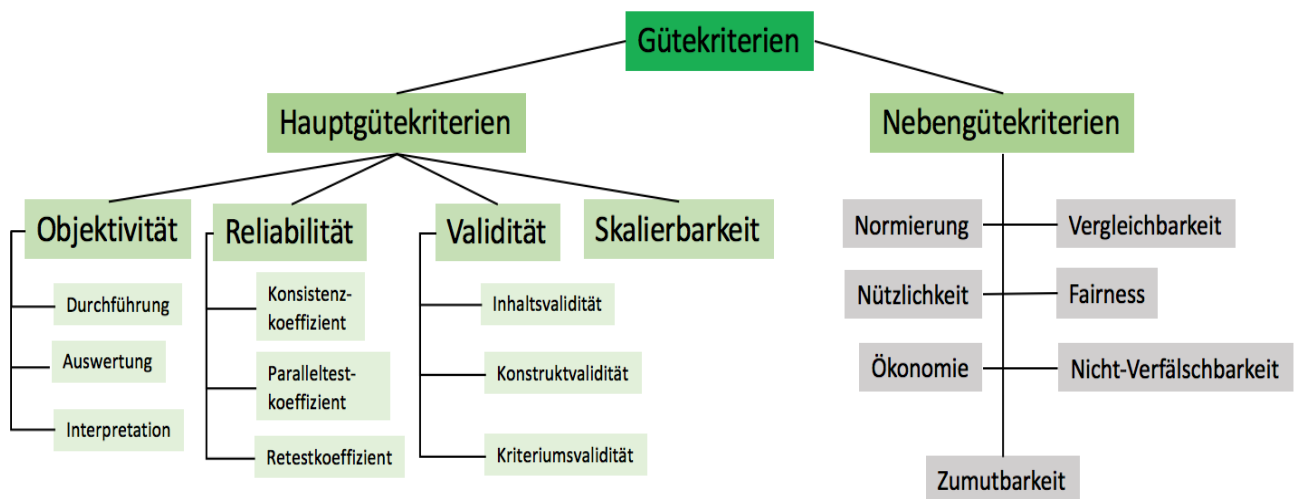


Abbildung 16: Zusammenfassung der Gütekriterien (Bühner M. 2011)

Die drei Hauptgütekriterien Validität, Reliabilität und Objektivität stehen in einem Abhängigkeitsverhältnis und beeinflussen sich gegenseitig. So muss ein psychometrisch optimaler Test in allen drei Kategorien gute Werte erzielen.

Objektivität beschreibt inwieweit ein Test untersucherunabhängig ist.

Skalierbarkeit besagt, dass ein Fragebogen gültige Vorschriften zur Berechnung des Testwertes benötigt (Bühner M. 2011).

5.3.1 Validität

Validität zeigt, ob der Test genau das misst, was er zu messen beabsichtigt. Gründe für mangelnde Validität sind eine niedrige Korrelation bei verschiedenen Methoden der Erfassung, Kriteriumskontamination und -defizienz, Streuungsrestriktion und mangelnde Reliabilität, da niedrige Reliabilität mit einem großen Anteil systemischer Varianz einhergeht. Bei der konvergenten Validität ist ein wesentlicher Fehlerfaktor eine mangelnde Symmetrie zwischen Kriterien, d.h. die zwei zu korrelierenden Fragebögen messen Konstrukte auf unterschiedlichen Generalitätsebenen (Bühner M. 2011).

5.3.1.1 Konstruktvalidität

Mithilfe der Konstruktvalidität kann analysiert werden, ob der Test das misst, was er messen soll. Zur Bestimmung der Konstruktvalidität ist die Faktorenanalyse hilfreich. Darunter versteht man ein datenreduzierendes Verfahren zur Berechnung der Korrelation zwischen Items eines Tests und den einzelnen Domänen (Bortz J. und Schuster C. 2010).

Die Konstruktvalidität wird nochmals in drei Untergruppen unterteilt:

- Konvergente Validität:
 - Korrelation von Tests gleicher oder ähnlicher Gültigkeitsbereiche
 - In dieser Studie: Korrelation von sich thematisch überschneidenden Aspekten des CFQ-R und CFAbd-Score 3.1
 - Überprüft durch die Korrelationsanalyse nach Spearman bei nicht normalverteilten Daten, Korrelationsanalyse nach Pearson bei normalverteilten Daten
- Divergente Validität:
 - Korrelation von Tests anderer Gültigkeitsbereiche
 - In dieser Studie: Korrelation der Ergebnisse des komplett ausgewerteten CFQ-R mit den Ergebnissen des CFAbd-Scores
- Faktorielle Validität:
 - Zusammenhang zwischen zwei verschiedenen Tests durch Faktorenanalyse (Bühner M. 2011)

5.3.1.2 Kriteriumsvalidität

Durch die Kriteriumsvalidität wird bestimmt, wie gut die Testleistung mit einem oder mehreren Kriterien korreliert. Sie zeigt auf, ob der Test diskriminative Eigenschaften hat und somit für verschiedene Angaben verschiedene Ergebnisse erbringt. Sie lässt sich nochmals in vier Untergruppen unterteilen:

- Vorhersagevalidität:
 - Ermittlung von Korrelationen zeitlich nach dem Test erhobener Angaben
 - Beispiel: Korrelation von Testwert und nachfolgender Mortalität
- Übereinstimmungsvalidität:
 - Korrelation mit zeitgleich erhobenen Kriterien
- Retrospektive Validität:
 - Korrelation mit zeitlich vor dem Test ermittelten Kriterien

- Beispiel: Korrelation von abdominalen Beschwerden im Test mit DIOS in der Vergangenheit der Patienten
- Inkrementelle Validität:
 - Beitrag eines Testes zur Verbesserung der Vorhersage eines Kriteriums über einen anderen Test hinaus (Bühner M. 2011)
 - Beispiel: Nutzung des CFQ-R als Kriterium zur Transplantation

5.3.2 Reliabilität

Wie genau ein Test einen bestimmten Messwert misst, wird durch die Reliabilität eines Testes widerspiegelt. Die Basis hierfür bilden Korrelationskoeffizienten. Dabei geht man davon aus, dass der beobachtete Wert, bzw. der gemessene Wert sich aus der Summe des wahren Wertes und dem Messfehler zusammensetzt. Den Wert des Messfehlers erhält man durch die Standardabweichung eines Wertes bei mehreren gleichen Messungen bei einer Person. Voraussetzungen für die Bestimmung der Reliabilität sind folgende Modellannahmen:

- Messfehler sind unkorreliert und unsystemisch
- Zwei Messungen sind tau-äquivalent, d.h. bei zwei verschiedenen Messungen wird zweimal derselbe wahre Wert ermittelt
- Fehlervarianzen sind gleich

Faktoren, die Reliabilität beeinflussen sind Homogenität und Verteilungsmerkmale der Testkennwerte. Homogenität bedeutet in diesem Zusammenhang Eindimensionalität. Ein Indikator für die Homogenität eines Testes ist die Eigentrennschärfe. Diese Pearson-Korrelation oder auch Produkt-Merkmal-Korrelation beschreibt, wie gut ein Item das geforderte Kriterium misst und wird aus der Korrelation des Wertes eines bestimmten Items durch den Summenwert der restlichen Items einer Domäne berechnet. Hohe Eigentrennschärfen gehen mit hoher Reliabilität einher (Bühner M. 2011).

5.3.2.1 Interne Konsistenz

Die interne Konsistenz steht für die Messgenauigkeit eines Tests zu einem bestimmten Messzeitpunkt für das ermittelte Kriterium. Dabei wird jedes einzelne Item des Fragebogens als eigenständiger Test-Teil gesehen. Die interne Konsistenz ist von der Testlänge und dem Zusammenhang der Items abhängig.

Die Standardmethode zur Schätzung der inneren Konsistenz ist die Berechnung des Cronbach α , der Werte zwischen minus unendlich bis plus eins annehmen kann. Um von einer akzeptablen

internen Konsistenz sprechen zu können, sollte der Wert von Cronbach α mindestens 0,65 sein. Er ist ein kombinierter Index und wird höher, wenn die Items eine hohe Korrelation besitzen und auch, wenn die Itemanzahl steigt, d.h. durch die Nutzung vieler Items kann man den Wert fälschlicherweise gewollt anheben. Ausreißerwerte können zu einem negativen Wert von Cronbach α führen und damit eine negative Kovarianz anzeigen (Bühner M. 2011).

5.3.2.2 Retest-Korrelation

Zu zwei verschiedenen Zeitpunkten wird ein und derselbe Test von der gleichen Person ausgefüllt, anschließend wird die Korrelation der beiden Tests berechnet. Der Retestkoeffizient ist abhängig von dem Zeitintervall und steht für die Merkmalsstabilität und damit auch für die Reproduzierbarkeit, Stabilität und Reliabilität einzelner Items oder des ganzen Tests.

Standardmethode zur Analyse ist die Berechnung des Interclass Correlation Coefficient (ICC); dieser sollte Werte über 0,7 erreichen, damit von einer guten Reproduzierbarkeit und Merkmalsstabilität ausgegangen werden kann.

Eine weitere Methode ist der Bland-Altman-Plot. Dieser wird zum Vergleich von zwei Testergebnissen genutzt und ist eine graphische Darstellung. Auf der X-Achse wird der Mittelwert der Ergebnisse aus den zwei verschiedenen Tests aufgetragen, die Y-Achse stellt die Differenz zwischen Test und Retest dar. Anschließend wird der Mittelwert der Differenzen ermittelt und in der Grafik dargestellt. Da man davon ausgehen kann, dass sich die Werte nach der Gaußschen-Normalverteilung anordnen, werden zusätzliche Bezugslinien eingetragen, die jeweils die Ober- und Untergrenze vom Mittelwert plus/minus der 1,96-fachen Standardabweichung anzeigen. Je nach Anordnung der Werte kann man so die Übereinstimmung von zwei Messungen bestimmen (Bland JM. und Altman DG. 1986).

In dieser Studie haben 43 Patienten den CFAbd-Score 3.1 nach einem Zeitintervall von 3 bis 20 Wochen nach der ersten Befragung erneut unter gleichen Bedingungen ausgefüllt (in der Regel stellen sich die Patienten vierteljährlich in der Jenaer CF-Ambulanz vor).

5.3.3 Relative Häufigkeiten

Um herauszufinden, ob signifikante Unterschiede in der Häufigkeit des Auftretens eines bestimmten Merkmals zwischen zwei Gruppen bestehen, eignet sich der Chi-Quadrat-Test nach Pearson. Dieser macht eine Aussage darüber, ob es Differenzen zwischen erwarteter und reeller Häufigkeit gibt. Der daraus berechnete p-Wert gibt Auskunft über die Wahrscheinlichkeit, dass

Unterschiede rein durch Zufall entstanden sind oder nicht. p -Werte $< 0,05$ sprechen für signifikante Unterschiede, die nicht nur rein zufällig entstanden sind. p -Wert $< 0,01$ stehen für hochsignifikante Unterschiede.

6 Ergebnisse

6.1 Hauptkomponentenanalyse mittels Faktorenanalyse

Tabelle 2 Extraktionsmethode: Hauptkomponentenanalyse (Rot markierte Items zeigen eine zu geringe Faktorenladung)

Items	Komponenten				
	QoL	Essen	Schmerz	Gastro- intestinale Symptome	Stuhl- charakteristika
Alltagsbeeinträchtigung	0,859				
Durchschlafprobleme	0,814				
Traurigkeit	0,801				
Tagesmüdigkeit	0,792				
Einschlafen	0,753				
Frustration	0,713				
Konzentrationsfähigkeit	0,665				
Leistungsfähigkeit	0,662				
Appetitminderung		0,819			
Zwang zum Essen		0,817			
Erbrechen		0,629			
Geschmacksminderung		0,593			
Übelkeit		0,480		0,477	
Schmerz Häufigkeit			0,864		
Schmerz Intensität			0,862		
Schmerzdauer			0,758		
Schmerz während Stuhlgang			0,451		
Verstopfung					x
Sodbrennen				0,803	
Reflux				0,786	
Völlegefühl			0,358	0,387	
Stuhlfarbe				0,375	

Geruch					0,856
Items	Komponenten				
	QoL	Essen	Schmerz	Gastro- intestinale Symptome	Stuhl- charakteristika
Fettauflagerung					0,749
Beschäftigung mit Stuhlgang					0,629
Stuhlkonsistenz					0,624
Peinlichkeit	0,340				0,505
Blähungen			0,381		0,390

Um einschätzen zu können, wie sinnvoll eine Faktorenanalyse für einen Datensatz ist, wird das Kaiser-Meyer-Olkin (KMO) Maß berechnet. Dieses spiegelt die partielle Korrelation der Items wider und ist daher ein Maß für die Zusammengehörigkeit der einzelnen Items (Kaiser und Rice 1974).

Bei dieser Hauptkomponentenanalyse beträgt das KMO Maß 0,806, was einem guten Wert entspricht und damit den Datensatz für die Faktorenanalyse als geeignet erklärt.

Für die Zuteilung zu den einzelnen Komponenten oder Domänen, in diesem Fall fünf verschiedene, ist die Faktorenladung, bzw. Korrelation der Items wichtig. Diese sollte mindestens 0,4 betragen. Hier ist dies bei fast allen Items der Fall. Die Fragen „Verstopfung“, „Völlegefühl“, „Stuhlfarbe“ und „Blähungen“ stellen die Ausnahmen dar, korrelieren aber mit den vorgeschlagenen Komponenten am höchsten und wurden in den entsprechenden Domänen belassen. Das Item „Verstopfung“ korreliert mit keiner Domäne und wurde, wie auch das Item „Stuhlfarbe“, im Folgenden aufgrund logischer und inhaltlicher Aspekte zur Domäne der „Stuhlcharakteristika“ gezählt.

6.2 Reliabilität

6.2.1 Interne Konsistenz

Zur Bestimmung der internen Konsistenz wird Cronbach α berechnet.

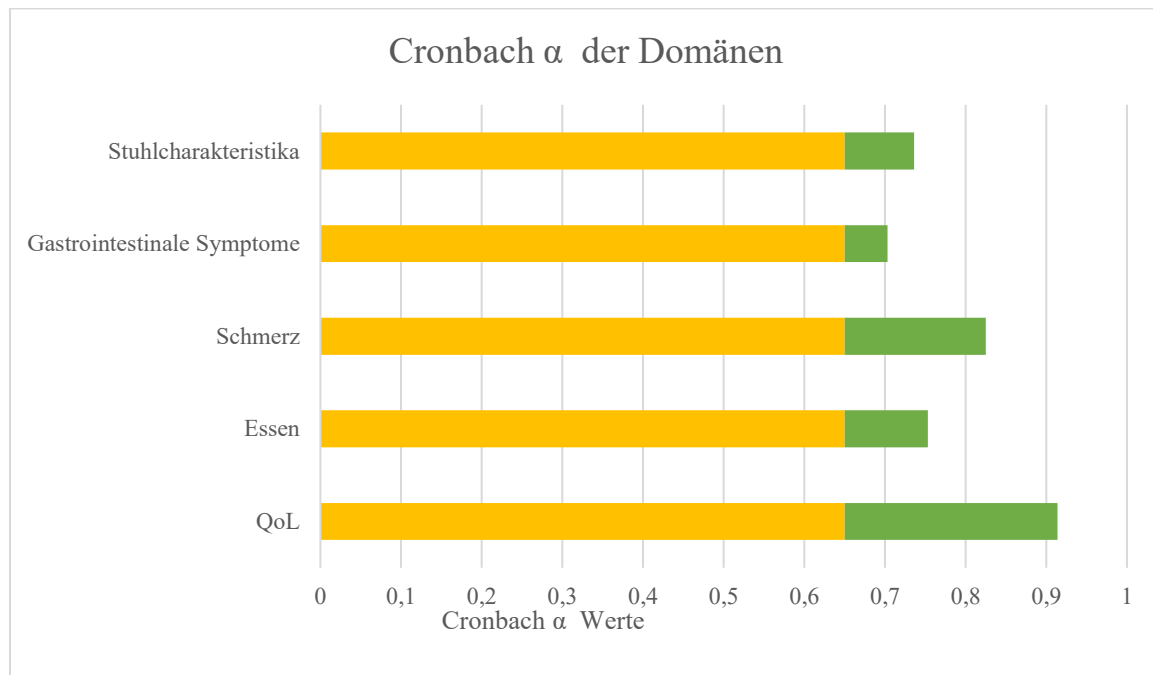


Abbildung 17: Cronbach α der Domänen

Wie in obigen Diagramm zu sehen ist, überschreiten die Cronbach α -Werte aller fünf Domänen die Mindestanforderung von 0,65.

Tabelle 3 Itemanzahl und Cronbach α

Domäne	Itemanzahl	Cronbach α
Stuhlcharakteristika	8	0,736
Gastrointestinale Symptome	3	0,703
Schmerz	4	0,825
Essen	5	0,753
QoL	8	0,914

Diese Ergebnisse sagen aus, dass die Korrelation der einzelnen Items in ihrer Gruppe akzeptabel bis sehr gut ist und zeigen damit eine gute interne Konsistenz an.

6.2.2 Retest-Korrelation

6.2.2.1 ICC

Tabelle 4 ICC des Retest (Rot markierte Items liegen mit ihrem Korrelationswert unter 0,7)

		Korrelation	95%-Konfidenzintervall	
			Untergrenze	Obergrenze
QoL		0,921	0,853	0,957
	Alltagsaktivität	0,807	0,643	0,896
	Durchschlafprobleme	0,934	0,878	0,964
	Einschlafprobleme	0,816	0,661	0,9
	Traurigkeit	0,880	0,779	0,935
	Frust	0,888	0,793	0,939
	Konzentrationsminderung	0,776	0,585	0,879
	Tagesmüdigkeit	0,846	0,716	0,917
	Leistungsminderung	0,804	0,637	0,894
Essen		0,750	0,536	0,865
	Appetitminderung	0,720	0,483	0,848
	Zwang zum Essen	0,855	0,732	0,922
	Geschmacksminderung	0,869	0,758	0,929
	Erbrechen	0,530	0,127	0,746
	Übelkeit	0,712	0,465	0,845
Schmerz		0,849	0,724	0,918
	Häufigkeit	0,737	0,484	0,867
	Intensität	0,835	0,689	0,913
	Dauer	0,720	0,389	0,871
	Während Stuhlgang	0,893	0,799	0,943
Gastrointestinale Symptome		0,855	0,731	0,922
	Völlegefühl	0,747	0,526	0,864
	Sodbrennen	0,805	0,639	0,895
	Reflux	0,741	0,521	0,860
Stuhlcharakteristika		0,854	0,731	0,921
	Fettablagerung	0,757	0,552	0,868
	Verstopfung	0,756	0,545	0,869

		Korrelation	95%-Konfidenzintervall	
			Untergrenze	Obergrenze
	Geruch	0,782	0,592	0,883
	Konsistenz	0,791	0,575	0,897
	Beschäftigung	0,903	0,821	0,948
	Blähungen	0,721	0,488	0,848
	Peinlichkeit	0,909	0,832	0,951
Score		0,912	0,838	0,953

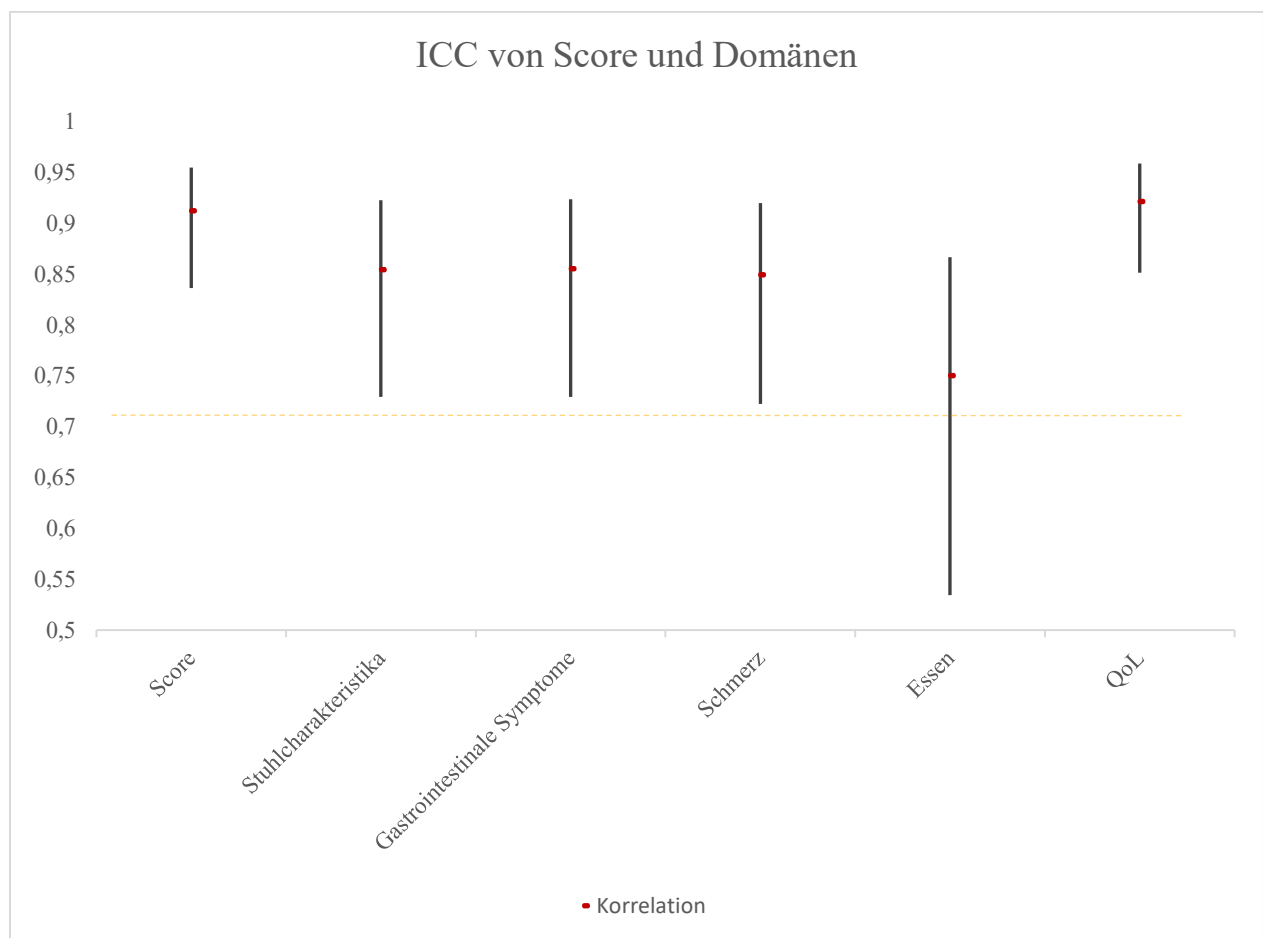


Abbildung 18: Diagramm zu ICC und 95% Konfidenzintervall des Retest

48 Patienten beantworteten den CFAbd-Score 3.1 nach einer durchschnittlichen Zeit von 13 Wochen (Minimum 3 Wochen, Maximum 20 Wochen) erneut. Um von einer guten Retest-Reliabilität sprechen zu können, sollten die Werte der Korrelation des ICC über 0,7 liegen. Dies ist bei allen fünf Domänen und den Score-Werten der Fall. Sogar liegen bei allen, mit Ausnahme der Domäne Essen, die 95%-Konfidenzintervall-Werte über 0,7, was auf eine sehr gute Retest-Reliabilität hindeutet.

Ebenso ist bei fast allen Items der Korrelations-Wert über 0,7. Bei der Frage zu Erbrechen beträgt die Korrelation nur 0,530 und deutet damit auf keine ausreichende Stabilität hin, jedoch beinhaltet das 95%-Konfidenzintervall auch Werte über 0,7.

Die Ergebnisse des Scores sind sehr gut, 95% der Ergebnisse liegen mit ihrem Korrelations-Wert über 0,838 und damit weit über der Mindestanforderung von 0,7.

6.2.2.2 Boxplot

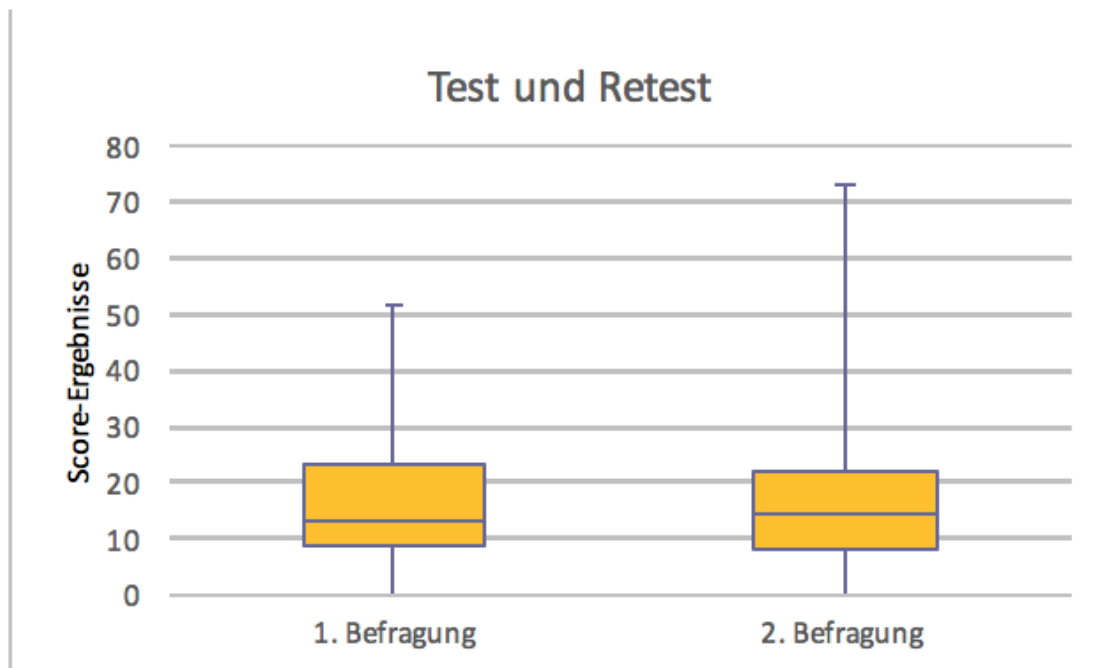


Abbildung 19: Boxplot zu den Score-Ergebnissen der 1. und 2. Befragung

Der Mittelwert des Score-Ergebnisses bei der 1. Befragung lag bei $16,53 \pm 11,06$, bei dem Retest $16,57 \pm 12,94$. Auch hier zeigen sich sehr gute Übereinstimmungen zwischen den beiden Befragungen, was für eine gute Stabilität und Retest-Reliabilität spricht.

6.2.2.3 Bland-Altman-Plot

6.2.2.3.1 *Quality of Life*

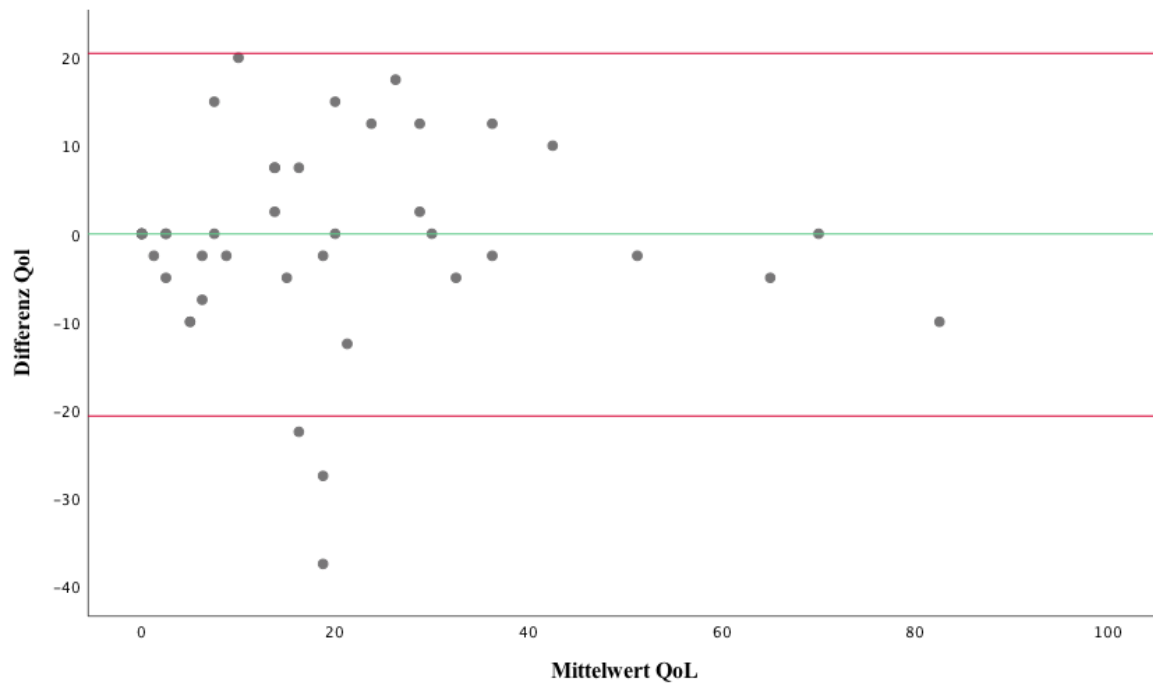


Abbildung 20: Bland-Altman-Plot der Retest-Reliabilität bei der Domäne *Quality of Life* (rote Linien entsprechen der $\pm 1,96$ -fachen Standardabweichung; grüne Linie stellt den Mittelwert dar)

Es zeigen sich Werte außerhalb der 1,96-fachen Standardabweichung bei Domänenpunkten im Bereich von 18-20. Hier zeigt sich eine Verbesserung der Symptome von Test zu Retest, da die Scorewerte des ersten Tests höher waren, als bei dem Retest. 94% der Werte liegen innerhalb der 1,96-fachen Standardabweichung.

6.2.2.3.2 Essen

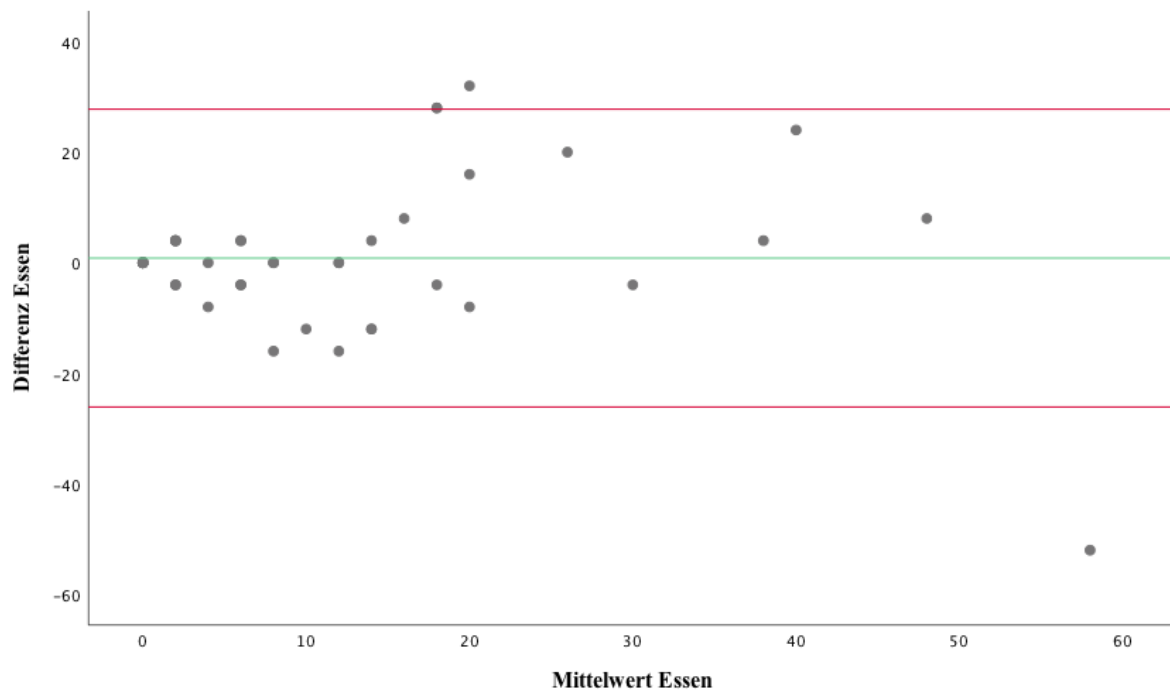


Abbildung 21: Bland-Altman-Plot der Retest-Reliabilität bei der Domäne Essen (rote Linien entsprechen der $\pm 1,96$ -fachen Standardabweichung; grüne Linie stellt den Mittelwert dar)

Werte, die weiter als 1,96 Standardabweichungen vom Mittelwert entfernt sind, zeigen sich einmal in einem Punktebereich von 20 Domänenpunkten und bei sehr hohen Domänenpunkten um die 57. Bei den niedrigen Abweichungen ist der Scorewert des ersten Tests höher, bei den hohen die des Retests. 96% befinden sich in dem 95%-Konfidenzintervall, damit zeigt sich, dass bei wiederholtem Ausfüllen des Tests immer wieder gleiche Ergebnisse geliefert werden. In dieser Domäne liegt eine Gaußsche Normalverteilung der Ergebnisse vor.

6.2.2.3.3 Schmerz

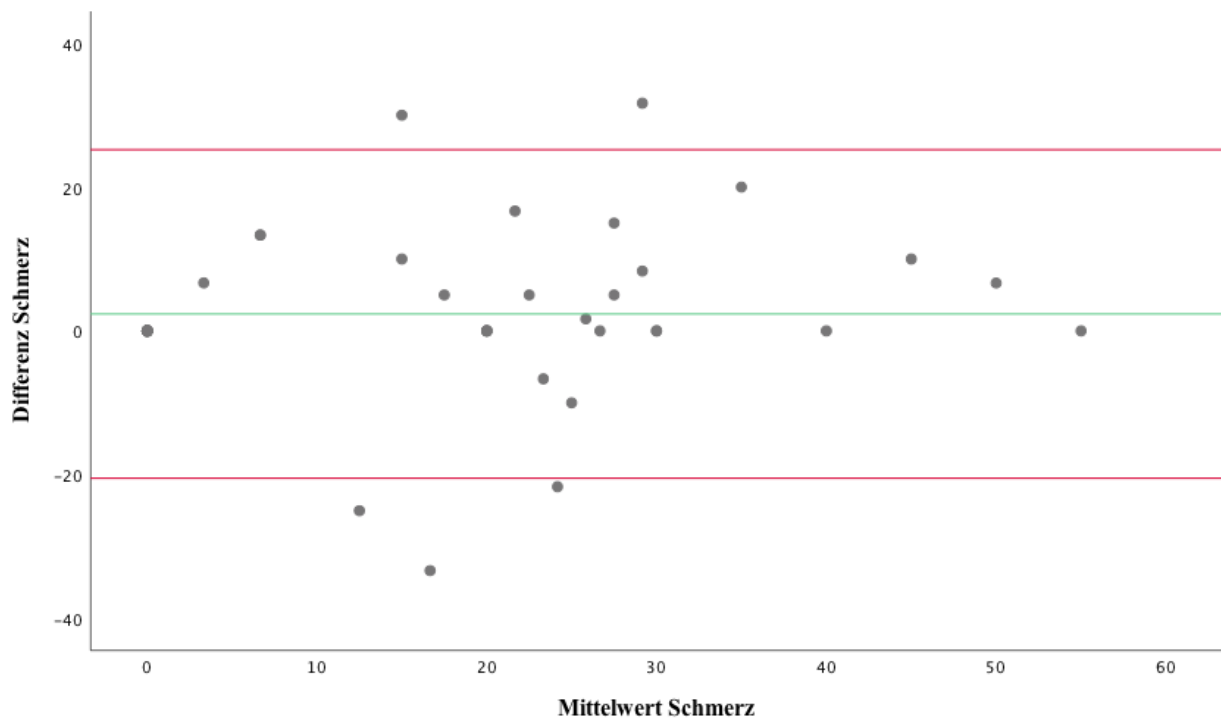


Abbildung 22: Bland-Altman-Plot der Retest-Reliabilität bei der Domäne Schmerz (rote Linien entsprechen der $\pm 1,96$ -fachen Standardabweichung; grüne Linie stellt den Mittelwert dar)

Starke Abweichungen vom Mittelwert finden sich im Bereich von 13 bis 30 Domänenpunkten. Ca. 90% der Ergebnisse liegen innerhalb der 1,96-fachen Standardabweichung.

6.2.2.3.4 Gastrointestinale Symptome

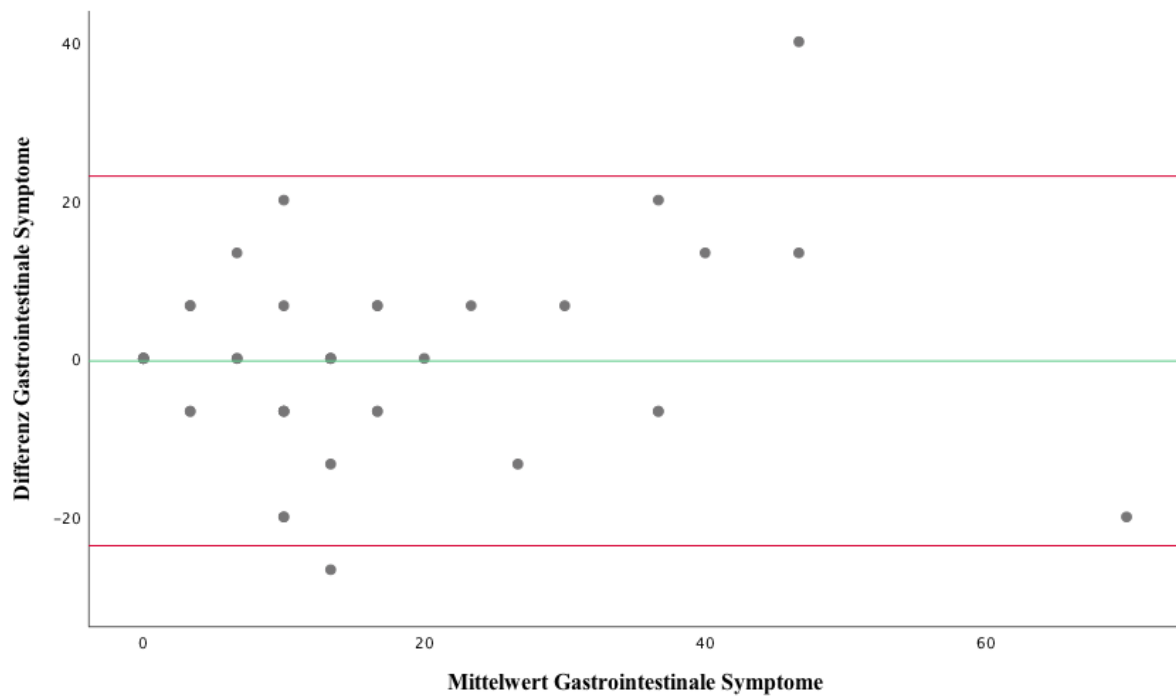


Abbildung 23: Bland-Altman-Plot der Retest-Reliabilität bei der Domäne Gastrointestinale Symptome (rote Linien entsprechen der $\pm 1,96$ -fachen Standardabweichung; grüne Linie stellt den Mittelwert dar)

Um einiges höhere Werte des Retests im Vergleich zum ersten Test finden sich bei einem mittleren Domänenwert von 15. Bei hohen Domänenpunkten von 47 gibt es auch wieder Werte außerhalb der 1,96-fachen Standardabweichung, allerdings sind hier die Werte des ersten Tests höher. Mit nur 4% Werten, die sich nicht innerhalb der 1,96-fachen Standardabweichung befinden, liegt hier eine Gaußsche Normalverteilung der Ergebnisse vor.

6.2.2.3.5 Stuhlcharakteristika

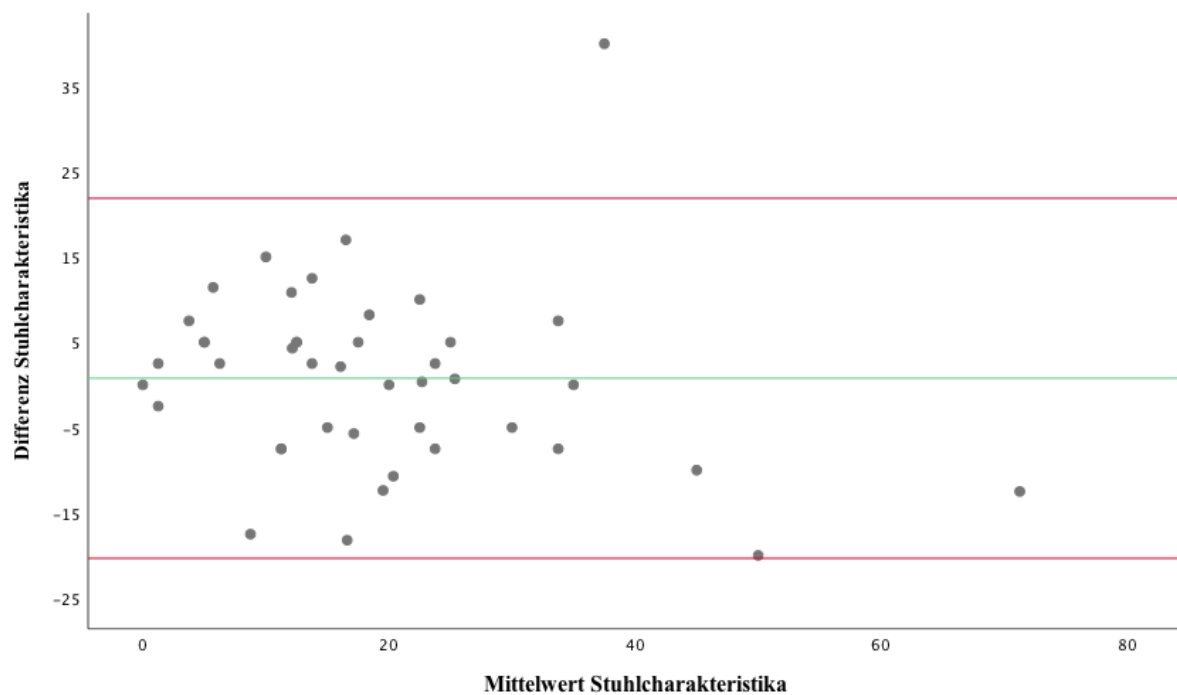


Abbildung 24: Bland-Altman-Plot der Retest-Reliabilität bei der Domäne Stuhlcharakteristika (rote Linien entsprechen der $\pm 1,96$ -fachen Standardabweichung; grüne Linie stellt den Mittelwert dar)

Bei mittleren Domänenpunkten von 40 gibt es einen Wert, der drastisch vom Mittelwert abweicht, wobei die Symptomlast hier beim ersten Test schwerer angegeben wurde als bei dem Retest. Auch hier zeigt sich eine Gaußsche Normalverteilung und somit eine gute Retest-Reliabilität.

6.2.2.3.6 Score

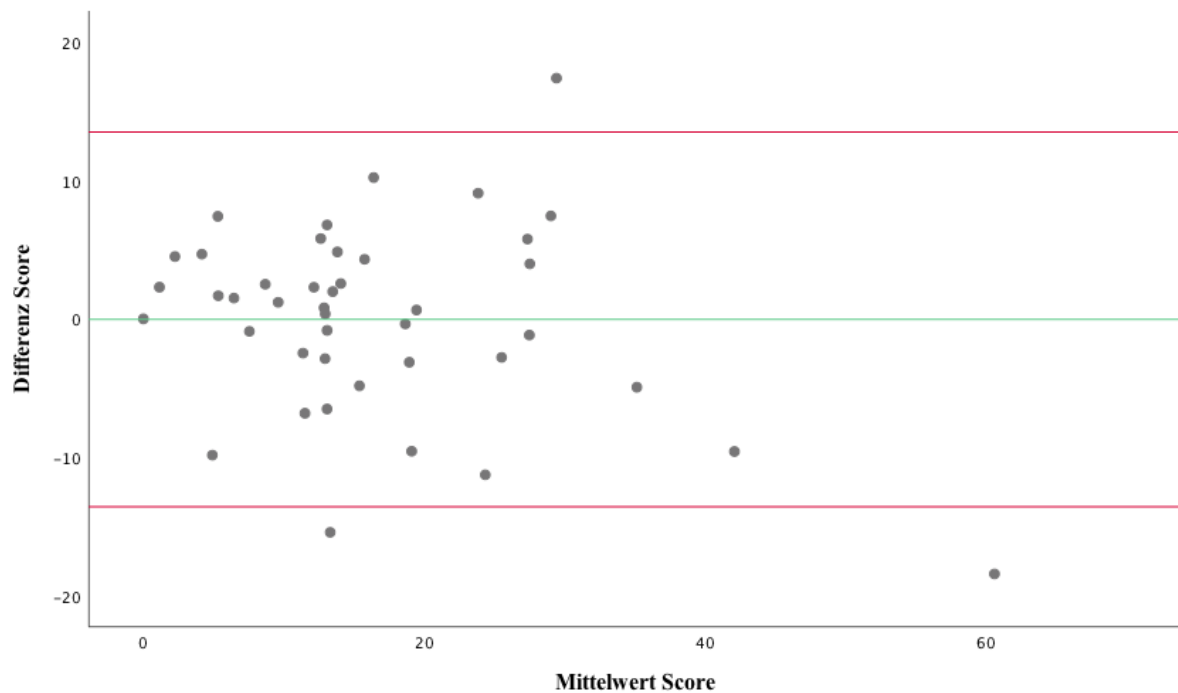


Abbildung 25: Bland-Altman-Plot der Retest-Reliabilität der Score-Ergebnisse (rote Linien entsprechen der $\pm 1,96$ -fachen Standardabweichung; grüne Linie stellt den Mittelwert dar)

Es finden sich drei von der 1,96-fachen Standardabweichung abweichende Werte, zwei davon entstehen durch höhere Werte des Retests im Bereich von 15 und 60 Scorepunkten. Bei einem Scorewert von 30 finden sich bei der ersten Befragung höhere Punktzahlen. Mit 3 Ausreißerwerten kann man auch hier von einer guten Übereinstimmung der Testergebnisse und damit einer guten Retest-Reliabilität und stabilen Ergebnissen des CFAbd-Scores sprechen.

6.3 Validität

6.3.1 Konvergente Validität

Um die konvergente Validität bestimmen zu können, wird der Korrelationskoeffizient Rho nach Spearman von zwei verschiedenen gleichzeitig ausgefüllten Fragebögen bestimmt, in diesem Fall der CFAbd-Score 3.1 und der CFQ-R. Die Konvergente Validität bestimmt die Korrelation gleicher Gültigkeitsbereiche verschiedener Tests. Dafür wurden sowohl aus dem CFAbd-Score als auch aus dem CFQ-R Fragen, die dasselbe Item erfassen sollen, herausgesucht und miteinander verglichen.

- Die zur Auswertung notwendigen Fragen sind in den Fragebögen CFQ-R 6 – 11 Jahre und CFQ-R 12 – 13 Jahre dieselben und werden deshalb hier zusammengefasst aufgeführt und ausgewertet. Auch finden sich manche Items, die im CFAbd-Score abgefragt werden, nur in einem der beiden CFQ-R Fragebögen (Kinder und Proxy), sodass diese dann nur einmal verglichen werden können.

Tabelle 5 Zuordnung der Fragen des CFAbd-Score und des CFQ-R 6-11, CFQ-R 12-13 und CFQ-R Proxy zu gleichen Gültigkeitsbereichen

Gültigkeitsbereich	CFAbd-Score Frage	CFQ-R 6-11 und CFQ-R 12-13	CFQ-R Proxy
Schmerzhäufigkeit	1	35	43
Blähungen	3	/	41
Stuhlkonsistenz / Diarrhö	24	/	42
Essensdomäne	8-10	15, 17, 19	17, 44
Alltagsaktivität	16	/	28, 29
Leistungsminderung	17	1-6	1-5, 15
Tagesmüdigkeit	18	7	8
Konzentrationsminderung	19	/	27
Traurigkeit	21	11	/

- CFQ-R ab 14 Jahre

Tabelle 6 Zuordnung der Fragen des CFAbd-Score und des CFQ-R ab 14 Jahre zu gleichen Gültigkeitsbereichen

Gültigkeitsbereich	CFAbd-Score Frage	CFQ-R ab 14 Jahre Frage
Schmerzhäufigkeit	1	49
Blähungen	3	7
Stuhlkonsistenz / Diarrhö	24	48
Essensdomäne	8-10	14, 21, 50
Alltagsaktivität	16	35-38
Leistungsminderung	17	1-5, 19, 20
Tagesmüdigkeit	18	9,11
Traurigkeit	21	12

Bei den Items, die in einem Test mehrere Unterpunkte haben, wird der Mittelwert der zusammengehörigen Fragen genutzt.

Da beide Tests unterschiedliche Item-Skalierungen besitzen (CFAbd-Score zwischen 0 und 5 pro Frage, CFQ-R zwischen 1 und 4), müssen die jeweils erzielten Werte erst auf eine gemeinsam auswertbare Skala gebracht werden.

Im CFAbd-Score steht der Wert 0 für „keine Probleme“, bzw. „nie“, die gleiche Bedeutung hat der Punktwert 4 im CFQ-R. Dies gilt ebenso für die Werte 5 im CFAbd-Score und 1 im CFQ-R, welche für „immer“ stehen.

Während die 1 und 2 im CFAbd-Score „selten“ und „gelegentlich“ entsprechen kann man dies mit der Bedeutung von 3 im CFQ-R „manchmal“ gleichsetzen. „oft“ ist die Bedeutung von 2 im CFQ-R, was sehr den inhaltlichen Aspekten von 3 „häufig“ und 4 „fast immer“ im CFAbd-Score gleicht. Damit die Ergebnisse in die gleiche Richtung zeigen, wurden manche Items des CFQ-R invertiert, d.h. Werte die in der Auswertung im Sinne des CFQ-R einem Wert von 4 entsprechen würden, haben in dieser Untersuchung einen Wert von 1. Dies ist notwendig, da geringe Werte bei dem CFAbd-Score für eine geringe Belastung sprechen, bei dem CFQ-R Fragebogen allerdings genau gegenteilig niedrige Werte für eine hohe Belastung sprechen.

Tabelle 7 Invertierungsregeln des CFQ-R

eigentlicher CFQ-R -Wert	invertierter Wert
1	4
2	3
3	2
4	1

Um für alle Punkte nun eine einheitliche Wertung zu haben, wurden die Werte auf die Skala des CFQ-R umgerechnet. Bei Itemwerten, die sich aus den Mittelwerten mehrerer Fragen zusammensetzen und so keine ganze Zahl bilden, wurde die Gleichung zur Berechnung des CFQ-R (siehe Abbildung 10) benutzt (siehe Abbildung 26).

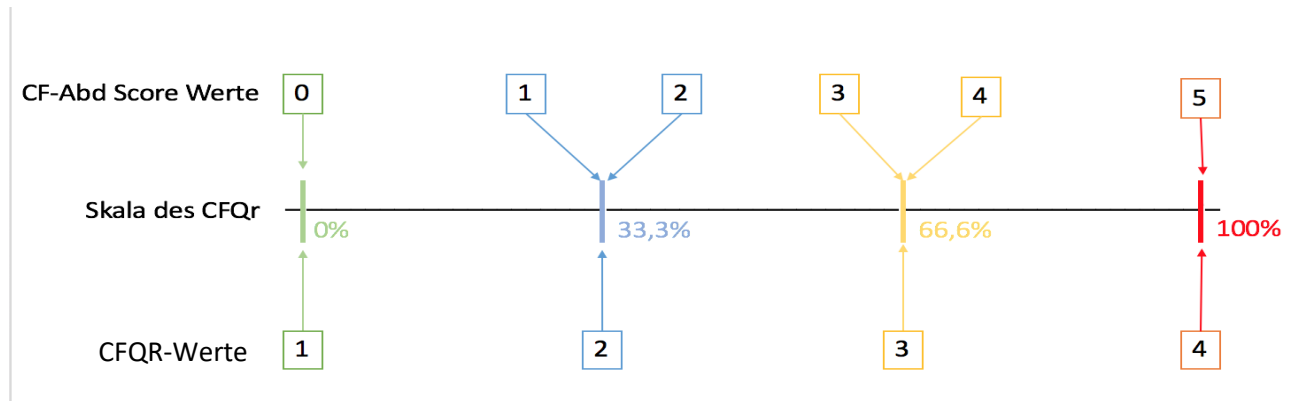


Abbildung 26: Nach Invertierung der CFQ-R-Ergebnisse, Gleichsetzung der Werte des CFQ-R und des CFAbd-Score zum Vergleich

6.3.1.1 Prozentuale Abweichung der Antworten des CFAbd-Scores vom CFQ-R

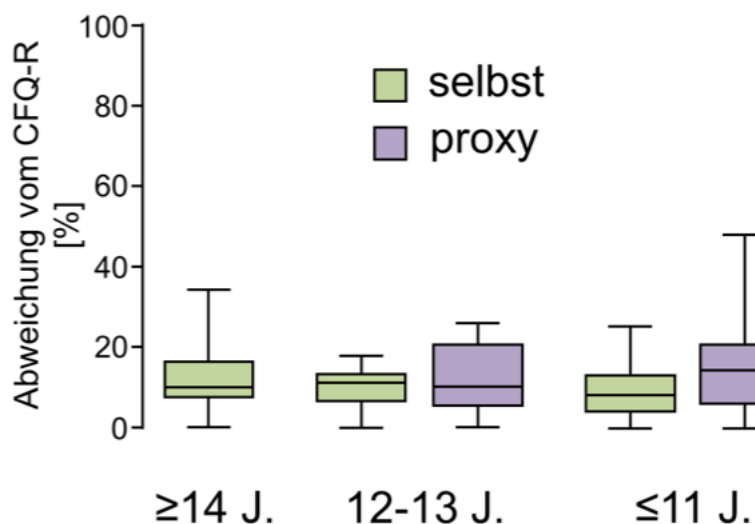


Abbildung 27: Prozentuale Abweichung der Antworten des CFAbd-Score vom CFQ-R

Für jede Frage wurde die prozentuale Abweichung der Antwortpunkte und die Gesamtabweichung über die Fragen gemittelt.

Die mittlere prozentuale Abweichung in den 5 (6-13 Jahre) bzw. 8 (ab 14 Jahre und Proxy) konvergenten Items des CFQ-R und des CFAbd-Scores liegt bei den selbstausgefüllten Bögen zwischen 10% (6-13 Jahre) und 12% (ab 14 Jahre). Die Abweichung bei den Proxy-Fragebögen ist mit 12% (12-13 Jahre) bis 16% (6-11 Jahre) etwas größer als bei den selbstausgefüllten Items.

6.3.1.2 Spearman-Korrelation von CFQ-R und CFAbd-Score der einzelnen Fragen

6.3.1.2.1 Spearman-Korrelation von CFQ-R 6-13 Jahre

Tabelle 8 Spearman-Korrelation von CFQ-R 6-13 Jahre (* Die Korrelation ist auf dem 0,05 Niveau signifikant; ** Die Korrelation ist auf dem 0,01 Niveau hochsignifikant)

Item	r CFQ-R -Kind	r CFQ-R -Proxy
Schmerzen	0,865**	0,709**
Blähungen	/	0,673**
Diarrhö	/	0,320
Essensdomäne	0,764**	0,740**
Leistungsminderung	/	0,370*
Alltagsaktivität	0,632**	0,522**
Tagesmüdigkeit	0,599**	0,502**
Konzentrationsminderung	/	0,695**
Traurigkeit	0,663**	/

Nach der Interpretation von Cohen deuten Werte des Spearman-Korrelationskoeffizient (r) von größer gleich 0,5 auf eine deutliche und Werte größer 0,8 auf eine hohe Korrelation hin. Bei allen Fragen des CFQ-R Kinder von 6-13 Jahren ist r größer 0,5. Auch sind hier alle Korrelationskoeffizienten hochsignifikant, d.h. bei weniger als 0,01% der Fälle beruht die Korrelation auf einem Zufall. Zusammengefasst zeichnet sich eine starke Korrelation zwischen CFQ-R Kinder und CFAbd-Score ab, was für eine sehr gute konvergente Validität spricht.

Das Item „Leistungsminderung“ des CFQ-R Proxy stellt mit einem Korrelationskoeffizienten von 0,370 eine moderate, aber signifikante Korrelation dar.

Alle anderen Items des CFQ-R Proxy haben eine starke Korrelation mit dem CFAbd-Score und sind hochsignifikant, haben also alle eine gute konvergente Validität.

6.3.1.2.2 Spearman-Korrelation von CFQ-R ab 14 Jahre

Tabelle 9 Spearman-Korrelation von CFQ-R ab 14 Jahre (** Die Korrelation ist auf dem 0,01 Niveau hochsignifikant)

Item	Spearman-Rho Korrelationskoeffizient
Schmerzen	0,875**
Blähungen	0,761**
Diarrhö	0,564**

Item	Spearman-Rho Korrelationskoeffizient
Essensdomäne	0,708**
Alltagsaktivität	0,656**
Leistungsminderung	0,316**
Tagesmüdigkeit	0,619**
Traurigkeit	0,604**

Alle Items des CFQ-R ab 14 Jahren, mit Ausnahme von „Leistungsminderung“, die mit dem CFAbd-Score verglichen wurden, weisen einen deutlichen Zusammenhang mit r-Werten größer 0,5 auf. Die Korrelation für „Leistungsminderung“ ist etwas schwächer aber ebenfalls hochsignifikant. Das Item „Schmerzen“ weist mit $r=0,875$ auf eine hohe Korrelation hin. Die Korrelationskoeffizienten aller Items sind auf dem 0,01 Niveau hochsignifikant.

Insgesamt bedeutet dies, dass zwischen den beiden Fragebögen eine hohe konvergente Validität besteht und die konvergenten Items ein gleiches Ergebnis liefern. Diese Ergebnisse zeigen auch, dass der CFAbd-Score für Patienten unter 14 Jahren, zumindest mit Blick auf die konvergenten Items, gut funktioniert.

6.3.2 Divergente Validität

6.3.2.1 Spearman-Korrelation von CFQ-R-Ergebnis und CFAbd-Score Ergebnis

*Tabelle 10 Spearman-Korrelationskoeffizient von CFQ-R -Ergebnis und CFAbd-Score Ergebnis (** Die Korrelation ist auf dem 0,01 Niveau hochsignifikant)*

CFQ-R-Test und CFAbd-Score	Spearman-Rho Korrelationskoeffizient
CFQ-R ab 14	-0,607**
CFQ-R Kind	-0,791**
CFQ-R Proxy	-0,633**
alle CFQ-R	-0,651**

Da die Ergebnisse der beiden Scores gegenläufig sind, d.h. der CFAbd-Score hat bei hoher Symptombelastung hohe Scorewerte und der CFQ-R hat bei derselben Symptombelastung niedrige Ergebniswerte, sollte bei guter divergenter Validität eine hoch negative Korrelation zwischen beiden Fragebögen bestehen.

Dass dies der Fall ist, zeigen die hohen Koeffizienten des CFAbd-Scores mit allen CFQ-R-Versionen. Der Korrelationskoeffizient ist bei allen CFQ-R kleiner -0,5 was für eine starke negative Korrelation spricht, auch sind alle Korrelationen auf dem 0,01 Niveau

hochsignifikant. Dies bedeutet, dass eine große divergente Validität zwischen den Ergebnissen der beiden Tests besteht, die in weniger als 0,01% der Fälle rein zufällig entstanden ist.

6.3.2.2 Bland-Altman-Plot der Ergebnisse von CFQ-R und CFAbd-Score

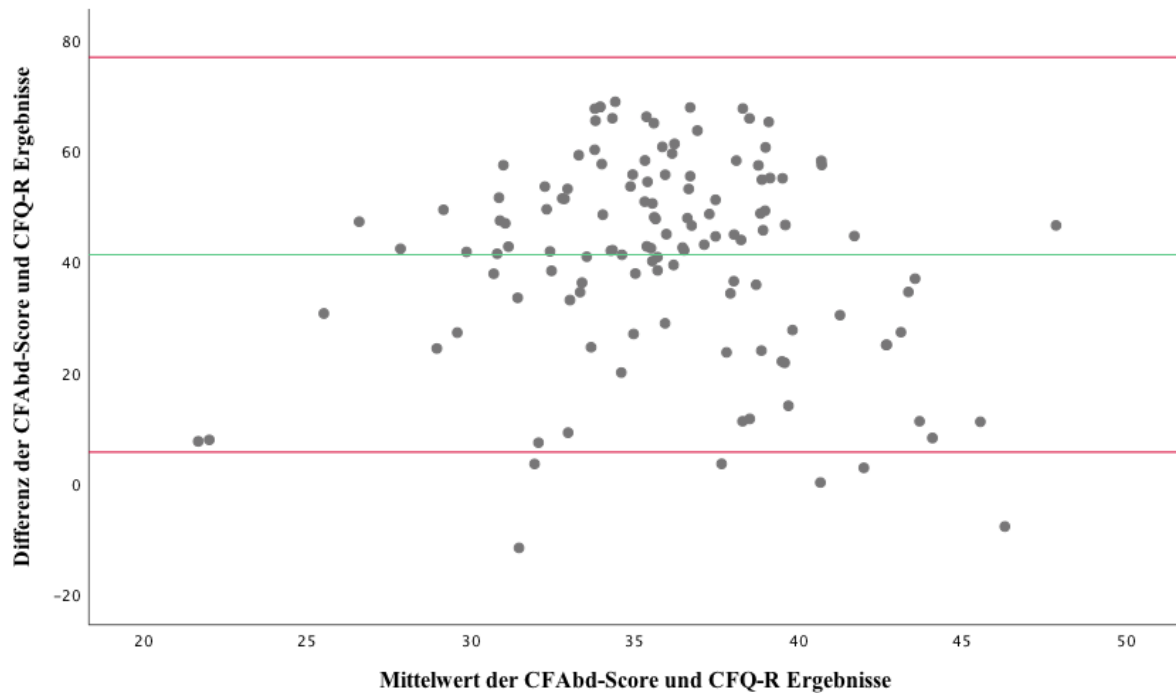


Abbildung 28: Bland-Altman-Plot zu CFQ-R-Ergebnis und CFAbd-Score Ergebnis

95,6% aller Ergebnisse des Vergleichs von CFQ-R Ergebnissen mit CFAbd-Scorewerten liegen im 95%-Konfidenzintervall, also im Bereich des Mittelwerts plus/minus der 1,96-fachen Standardabweichung. Fast alle Ergebnisse sammeln sich gruppiert um den Mittelwert. Alles in Allem zeigt dieser Bland-Altman-Plot, dass die beiden Fragebögen die gleichen bzw. sehr ähnliche Ergebnisse liefern und zeichnet somit eine sehr gute divergente Validität ab.

6.4 Relative Häufigkeiten

6.4.1 Symptomverteilung nach Alter

Die 128 Patienten wurden in Kinder und Jugendliche unter 18 Jahren und Erwachsene ab 18 Jahren unterteilt und auf ihre Symptome hin verglichen.

Tabelle 11 Symptomverteilung nach Alter (angegeben sind die Prozentangaben der Patienten, die das Symptom aufweisen, d.h. Patienten, die im CFAbd-Score 3.1 Werte zwischen 1-5 angekreuzt haben; grüne Markierungen zeigen signifikante Unterschiede an)

Symptom	Kinder und Jugendliche	Erwachsene	χ^2
Peinlichkeit	36,8	61,2	p=0,007
Blähungen	70	82	p=0,152
Beschäftigung mit Stuhlgang	11,5	57,4	p=0,620
Verstopfung	25,9	20,6	p=0,483
Übelriechender Stuhlgang	75	81,8	p=0,352
Durchfall	23,3	25	p=0,826
Fettauflagerung	62,7	62,8	p=0,998
Reflux	35	51,5	p=0,062
Völlegefühl	48,3	72,1	p=0,009
Sodbrennen	13,8	38,8	p=0,002
Schmerz während Stuhlgang	36,2	30,3	p=0,486
Schmerzdauer	70	42,6	p=0,004
Schmerzintensität	81	51,5	p=0,001
Schmerz	85	58,8	p=0,001
Übelkeit	23,7	44,1	p=0,016
Erbrechen	13,3	17,6	p=0,502
Geschmacksminderung	16,7	36,8	p=0,014
Zwang zum Essen	51,7	29,4	p=0,008
Appetitminderung	60	44,1	p=0,073
Durchschlafprobleme	25,9	47,1	p=0,002
Einschlafprobleme	29,3	45,6	p=0,061
Traurigkeit	25,8	39,7	p=0,100
Frust	34,5	44,2	p=0,271
Tagesmüdigkeit	44,8	76,5	p=0,000
Konzentrationsminderung	41,4	61,2	p=0,027
Leistungsminderung	34,5	55,9	p=0,016
Alltagsaktivität	31,6	58,8	p=0,002

Es zeigt sich, dass es in jeder der fünf Domänen signifikante Unterschiede ($p < 0,05$) zwischen den Altersgruppen gibt.

In der Domäne Stuhlcharakteristika findet sich ein hochsignifikanter Unterschied ($p<0,01$) bei der Frage zur „Peinlichkeit von Verdauungsproblemen“. Ebenso sind hochsignifikante Unterschiede bei den Symptomen „Völlegefühl“ und „Sodbrennen“ zu verzeichnen, wobei der Prozentsatz der betroffenen Erwachsenen um einiges höher ist, als der der betroffenen Kinder. Im Gegensatz dazu zeigen die Fragen zu den „Schmerzen“ und den „Zwang zum Essen“ bei den Kindern im Vergleich zu den Erwachsenen hochsignifikant höhere Werte.

„Übelkeit“, „Geschmacksminderung“, „Beeinträchtigung der Alltagsaktivität“ und „Konzentrationsminderung“ sind Symptome, die bei Erwachsenen signifikant häufiger vorkommen. Auch geben Patienten über 18 Jahre hochsignifikant öfter Probleme mit „Durchschlafen“, „Tagesmüdigkeit“ und „Leistungs-minderung“ an.

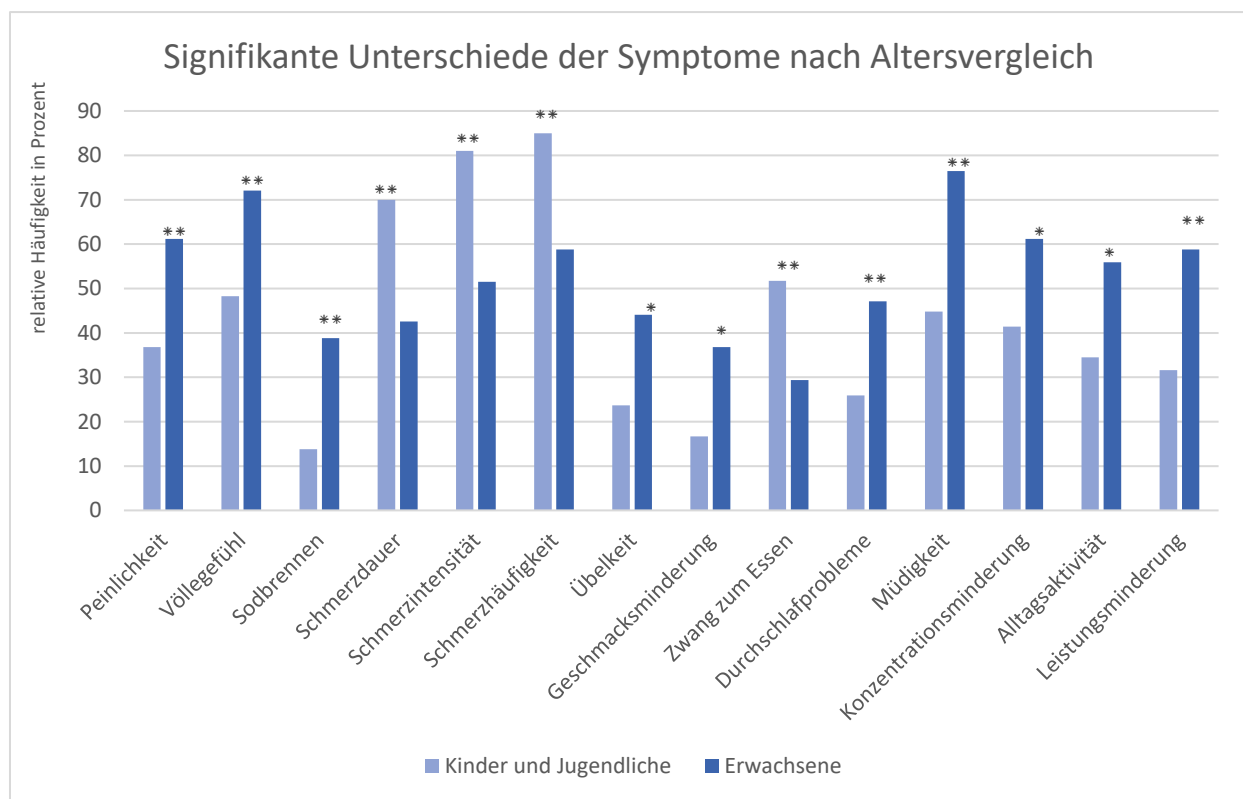


Abbildung 29: Signifikante Unterschiede der Symptome nach Altersvergleich (*=signifikanter Unterschied= $p<0,05$; **=hochsignifikanter Unterschied= $p<0,01$)

6.4.2 Symptomverteilung nach Gewicht

Die 128 Patienten wurden nach ihren BMI-Perzentilen in zwei Gruppen eingeteilt:

- Untergewicht: BMI-Perzentile < 10
- Normalgewicht: BMI-Perzentile 10-90

Zwei Patienten wurden bei der Wertung ausgeschlossen, da sie mit ihrem Gewicht über der 90. Perzentile lagen und eine Gruppe mit 2 Personen keine genaue statistische Auswertung ermöglicht.

Tabelle 12 Symptomverteilung nach Gewichtsvergleich (angegeben sind die Prozentangaben der Patienten, die das Symptom aufweisen, d.h. Patienten, die im CFAbd-Score 3.1 Werte zwischen 1-5 angekreuzt haben)

Symptom	Untergewicht	Normalgewicht	χ^2
Peinlichkeit	53,6	50,6	p=0,474
Blähungen	71,4	75,3	p=0,879
Beschäftigung mit Stuhlgang	57,1	59,1	p=0,339
Verstopfung	23,5	22,8	p=0,888
Übelriechender Stuhlgang	73,0	80,4	p=0,896
Fettauflagerung	71,4	58,2	p=0,702
Durchfall	41,7	21,4	p=0,495
Reflux	48,1	43,5	p=0,905
Völlegefühl	53,6	61,5	p=0,314
Sodbrennen	42,9	22,2	p=0,284
Schmerz während Stuhlgang	32,1	33,3	p=0,141
Schmerzdauer	52,0	58,0	p=0,189
Schmerzintensität	60,7	67,8	p=0,674
Schmerz	60,7	75,3	p=0,805
Übelkeit	39,3	32,6	p=0,815
Erbrechen	14,3	16,1	p=0,959
Geschmacksminderung	28,6	27,5	p=0,782
Zwang zum Essen	42,9	41,7	p=0,446
Appetitminderung	60,7	48,4	p=0,700
Durschlafen	42,9	37,4	p=0,005
Einschlafprobleme	46,4	35,2	p=0,122
Traurigkeit	42,9	31,8	p=0,546
Frust	42,9	37,4	p=0,335
Tagesmüdigkeit	67,9	57,1	p=0,133
Konzentrationsminderung	57,1	48,4	p=0,145
Leistungsminderung	53,6	40,7	p=0,302
Alltagsaktivität	53,6	41,1	p=0,212

Es zeigen sich keine signifikanten Unterschiede zwischen normalgewichtigen und untergewichtigen Patienten, wobei aber auffällt, dass Patienten mit einem Gewicht unter der 10. Perzentile allgemein häufiger Beschwerden angeben, als Normalgewichtige. Die Ausnahme bildet die Schmerzdomäne, da hier Normalgewichtige eine höhere Symptomlast beschreiben.

6.4.3 Symptomverteilung nach Komplikation

Im Folgenden wurden die Symptommhäufigkeiten von Patienten mit gastrointestinalen Komplikationen verglichen.

6.4.3.1 Mekoniumileus

128 Patienten wurden in die Gruppen Mekoniumileus (MI) in der Anamnese (n=13) und kein MI in der Anamnese (n=115) aufgeteilt.

Tabelle 13 Symptomverteilung nach MI in der Anamnese (angegeben sind die Prozentangaben der Patienten, die das Symptom aufweisen, d.h. Patienten, die im CFAbd-Score 3.1 Werte zwischen 1-5 angekreuzt haben; grüne Markierungen zeigen signifikante Unterschiede an)

Symptom	Kein Mekoniumileus in Vergangenheit	Mekoniumileus in Vergangenheit	χ^2
Peinlichkeit	50,4	41,6	P=0,563
Blähungen	76,3	69,2	p=0,573
Beschäftigung mit Stuhlgang	57	76,9	p=0,167
Verstopfung	22,8	27,3	p=0,738
Durchfall	25,6	15,4	p=0,424
Übelriechender Stuhlgang	77,2	83,3	p=0,662
Fettauflagerung	63,4	53,8	p=0,501
Reflux	45,5	30,7	p=0,310
Völlegefühl	59,3	69,3	p=0,511
Sodbrennen	28,8	15,4	p=0,304
Schmerz während Stuhlgang	30	61,5	p=0,023
Schmerzdauer	48,6	69,3	p=0,287
Schmerzintensität	64,5	76,9	p=0,373
Schmerz	70,2	84,6	p=0,274
Übelkeit	36,3	23,1	p=0,344
Erbrechen	14,9	23,1	p=0,444

Symptom	Kein Mekoniumileus in Vergangenheit	Mekoniumileus in Vergangenheit	χ^2
Geschmacksminderung	30,5	16,6	p=0,353
Zwang zum Essen	38,9	53,8	p=0,300
Appetitminderung	49,1	69,2	p=0,169
Durschlafprobleme	41,1	46,2	p=0,473
Einschlafprobleme	38,4	38,5	p=0,996
Traurigkeit	33	41,6	p=0,695
Frust	39,3	41,6	p=0,632
Tagesmüdigkeit	61,6	66,6	p=0,996
Konzentrationsminderung	49,5	69,2	p=0,179
Leistungsminderung	45,5	46,2	p=0,966
Alltagsaktivität	44,6	58,3	p=0,366

Der einzige, signifikante Unterschied zeigt sich bei Schmerzen während des Stuhlgangs. Hier geben Patienten mit MI in der Vergangenheit signifikant häufiger Probleme an.

6.4.3.2 Exokrine Pankreasinsuffizienz

119 Patienten bilden die Gruppe der exokrinen Pankreasinsuffizienz (PI) und 11 Patienten die Gruppe der Pankreassuffizienten (PS).

Tabelle 14 Symptomverteilung nach Pankreassuffizienz (angegeben sind die Prozentangaben der Patienten, die das Symptom aufweisen, d.h. Patienten, die im CFAbd-Score 3.1 Werte zwischen 1-5 angekreuzt haben; grüne Markierungen zeigen signifikante Unterschiede an)

Symptom	PS	PI	χ^2
Peinlichkeit	57	48,3	p=0,680
Blähungen	100	75,2	p=0,108
Beschäftigung mit Stuhlgang	37,5	61,2	p=0,197
Verstopfung	12,5	24,3	p=0,445
Durchfall	12,5	25,6	p=0,405
Übelriechender Stuhlgang	62,5	80,9	p=0,212
Fettauflagerung	50	64,3	p=0,415
Reflux	37,5	44,3	p=0,706

Symptom	PS	PI	χ^2
Völlegefühl	75	60	p=0,400
Sodbrennen	37,5	27,2	p=0,053
Schmerz während Stuhlgang	25	31,9	p=0,583
Schmerzdauer	85,7	55	p=0,107
Schmerzintensität	87,5	64,6	p=0,186
Schmerz	87,5	70,9	p=0,313
Übelkeit	50	33	p=0,346
Erbrechen	12,5	16,2	p=0,78
Geschmacksminderung	25	28,8	p=0,817
Zwang zum Essen	37,5	40,5	p=0,866
Appetitminderung	37,5	52,1	p=0,423
Durchschlafprobleme	75	38,2	p=0,041
Einschlafprobleme	62,5	37,4	p=0,159
Traurigkeit	50	33	p=0,328
Frust	62,5	39,1	p=0,193
Tagesmüdigkeit	87,5	60	p=0,122
Konzentrationsminderung	62,5	51,8	p=0,556
Leistungsminderung	75	44,3	p=0,093
Alltagsaktivität	62,5	45,6	p=0,355

Patienten ohne exokrine Pankreasinsuffizienz geben signifikant häufiger Durchschlafprobleme an, was auch durch die geringe Probandenzahl in der Gruppe der pankreassuffizienten Patienten bedingt sein kann. Insgesamt geben Patienten mit PI bei den meisten Fragen mehr Probleme an, es zeigen sich hier jedoch keine signifikanten Unterschiede.

6.4.3.3 CFLD

Die zwei Gruppen bestehen aus Patienten mit CF-assoziiierter Lebererkrankung (CFLD) (n=27) und Patienten ohne CF-assoziierte Lebererkrankung (n=101).

Tabelle 15 Symptomverteilung nach CFLD (angegeben sind die Prozentangaben der Patienten, die das Symptom aufweisen, d.h. Patienten, die im CFAbd-Score 3.1 Werte zwischen 1-5 angekreuzt haben; grüne Markierungen zeigen signifikante Unterschiede an)

Symptom	keine CFLD	CFLD	χ^2
Peinlichkeit	49,5	30,7	p=0,031

Symptom	keine CFLD	CFLD	χ^2
Blähungen	78	66,6	p=0,224
Beschäftigung mit Stuhlgang	62	48,1	p=0,194
Verstopfung	25	19	p=0,590
Durchfall	25	22,2	p=0,766
Fettauflagerung	64,3	55,5	p=0,407
Übelriechender Stuhlgang	78	76,9	p=0,837
Reflux	45	38,4	p=0,523
Völlegefühl	62,3	55,5	p=0,528
Sodbrennen	29,8	18,5	p=0,241
Schmerz während Stuhlgang	35,7	24	p=0,267
Schmerzdauer	55	56,6	p=0,908
Schmerzintensität	66,3	64	p=0,827
Schmerz	73	66,6	p=0,517
Übelkeit	38,5	28,5	p=0,118
Erbrechen	17	11,1	p=0,456
Geschmacksminderung	29,7	22,2	p=0,441
Zwang zum Essen	43	33,3	p=0,394
Appetitminderung	56	33,3	p=0,037
Durchschlafprobleme	41,8	33,3	p=0,425
Einschlafprobleme	40,8	29,6	p=0,290
Traurigkeit	37,7	18,5	p=0,061
Frust	40,8	37	p=0,723
Tagesmüdigkeit	62	59,3	p=0,778
Konzentrationsminderung	55,7	37	p=0,087
Leistungsminderung	45,9	44,4	p=0,892
Alltagsaktivität	48	38,5	p=0,388

Patienten ohne CFLD geben signifikant öfter das Symptom der Appetitminderung an.

6.4.3.4 CFRD

Im Folgenden werden Patienten mit CF-assoziiertem Diabetes (n=39) und Patienten ohne CFRD (n=89) gegenübergestellt.

Tabelle 16 Symptomverteilung nach CFRD (angegeben sind die Prozentangaben der Patienten, die das Symptom aufweisen, d.h. Patienten, die im CFAbd-Score 3.1 Werte zwischen 1-5 angekreuzt haben; grüne Markierungen zeigen signifikante Unterschiede an)

Symptom	kein CFRD	CFRD	χ^2
Peinlichkeit	51,2	47,5	p=0,701
Blähungen	72,7	82,5	p=0,232
Beschäftigung mit Stuhlgang	61,9	60	p=0,923
Verstopfung	24,4	20	p=0,583
Durchfall	27,3	17,5	p=0,232
Fettauflagerung	62,8	62,5	p=0,975
Übelriechender Stuhlgang	75	86,8	p=0,137
Reflux	39,1	53,8	p=0,1222
Völlegefühl	55,8	72,5	p=0,074
Sodbrennen	25,6	30,8	p=0,546
Schmerz während Stuhlgang	36	26,3	p=0,288
Schmerzdauer	60,2	42,4	p=0,084
Schmerzintensität	70,9	52,6	p=0,048
Schmerz	75	62,5	p=0,148
Übelkeit	31	42,5	p=0,207
Erbrechen	15,9	15	p=0,896
Geschmacksminderung	26,8	30	p=0,714
Zwang zum Essen	46	27,5	p=0,048
Appetitminderung	56,8	40	p=0,078
Durchschlafprobleme	32,5	57,5	p=0,008
Einschlafprobleme	37,2	40	p=0,764
Traurigkeit	34,9	30	p=0,588
Frust	43	32,5	p=0,261
Tagesmüdigkeit	55,8	75	p=0,039
Konzentrationsminderung	52,3	50	p=0,914
Leistungsminderung	44,2	50	p=0,542
Alltagsaktivität	42,4	55	p=0,186

Es zeigt sich ein hochsignifikanter Unterschied bei der Häufigkeit von Durchschlafproblemen, wobei Patienten mit CFRD hier häufiger eine Beeinträchtigung aufweisen. Auch geben CFRD-

Patienten signifikant öfter Tagesmüdigkeit an. Im Gegensatz dazu haben Patienten ohne CFRD eine signifikant höhere Schmerzintensität.

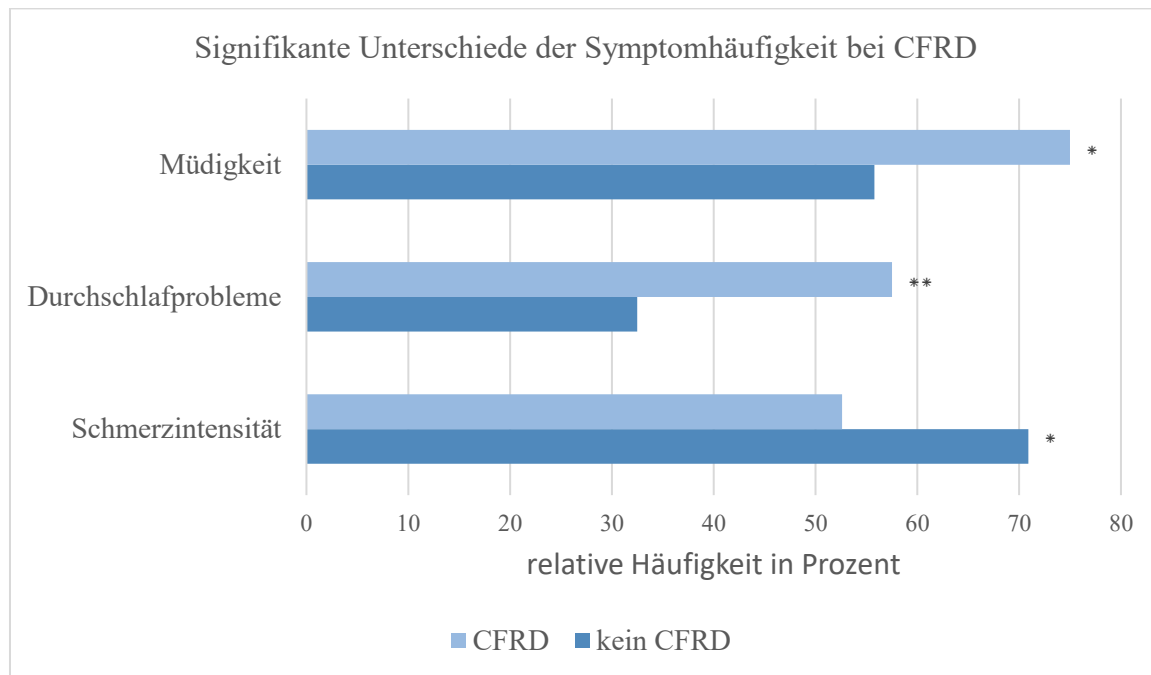


Abbildung 30: Signifikante Unterschiede der Symptommhäufigkeit bei CFRD (*=signifikanter Unterschied= $p<0,05$; **=hochsignifikanter Unterschied= $p<0,01$)

6.4.3.5 DIOS

Von den 128 befragten Patienten hatten 12 bereits mindestens einmal in ihrer Vorgeschichte einen Darmverschluss (DIOS).

Tabelle 17 Symptomverteilung nach DIOS in der Anamnese (angegeben sind die Prozentangaben der Patienten, die das Symptom aufweisen, d.h. Patienten, die im CFAbd-Score 3.1 Werte zwischen 1-5 angekreuzt haben; rote Markierungen zeigen signifikante Unterschiede an)

Symptom	kein DIOS in der Anamnese	DIOS in der Anamnese	χ^2
Peinlichkeit	48,7	63,6	p=0,701
Blähungen	75	83,3	p=0,453
Beschäftigung mit Stuhlgang	56,9	83,3	p=0,226
Verstopfung	24,4	20	p=0,583
Durchfall	32,3	20	p=0,241
Fettauflagerung	62,3	66,7	p=0,362
Übelriechender Stuhlgang	77,2	91,7	p=0,061
Reflux	50	58,3	p=0,705
Völlegefühl	59,6	75	p=0,799

Symptom	kein DIOS in der Anamnese	DIOS in der Anamnese	χ^2
Sodbrennen	26,5	33,3	p=0,525
Schmerz während Stuhlgang	30,3	58,3	p=0,196
Schmerzdauer	54,5	60	p=0,545
Schmerzintensität	64,3	75	p=0,152
Schmerz	69,8	83,3	p=0,212
Übelkeit	33,9	41,7	p=0,657
Erbrechen	12,9	41,7	p=0,044
Geschmacksminderung	26,1	45,5	p=0,054
Zwang zum Essen	39,1	50	p=0,114
Appetitminderung	49,1	75	p=0,029
Durchschlafprobleme	38,6	58,3	p=0,468
Einschlafprobleme	37,7	66,7	p=0,066
Traurigkeit	30,7	58,3	p=0,175
Frust	36,8	66,7	p=0,010
Tagesmüdigkeit	58,8	91,7	p=0,177
Konzentrationsminderung	48,7	83,3	p=0,001
Leistungsminderung	43	75	p=0,106
Alltagsaktivität	44,7	63,6	p=0,492

Auffallend ist, dass die Gruppe der Patienten mit einer Episode von DIOS in der Vorgeschichte bei allen Fragen, außer bei der Frage zu Diarrhö, prozentual häufiger Probleme angeben. Signifikante Unterschiede finden sich allerdings nur in den Domänen „Lebensqualität“ und „Essen“, wobei die Items „Frust“ und „Konzentrationsminderung“ hochsignifikante Unterschiede aufweisen.

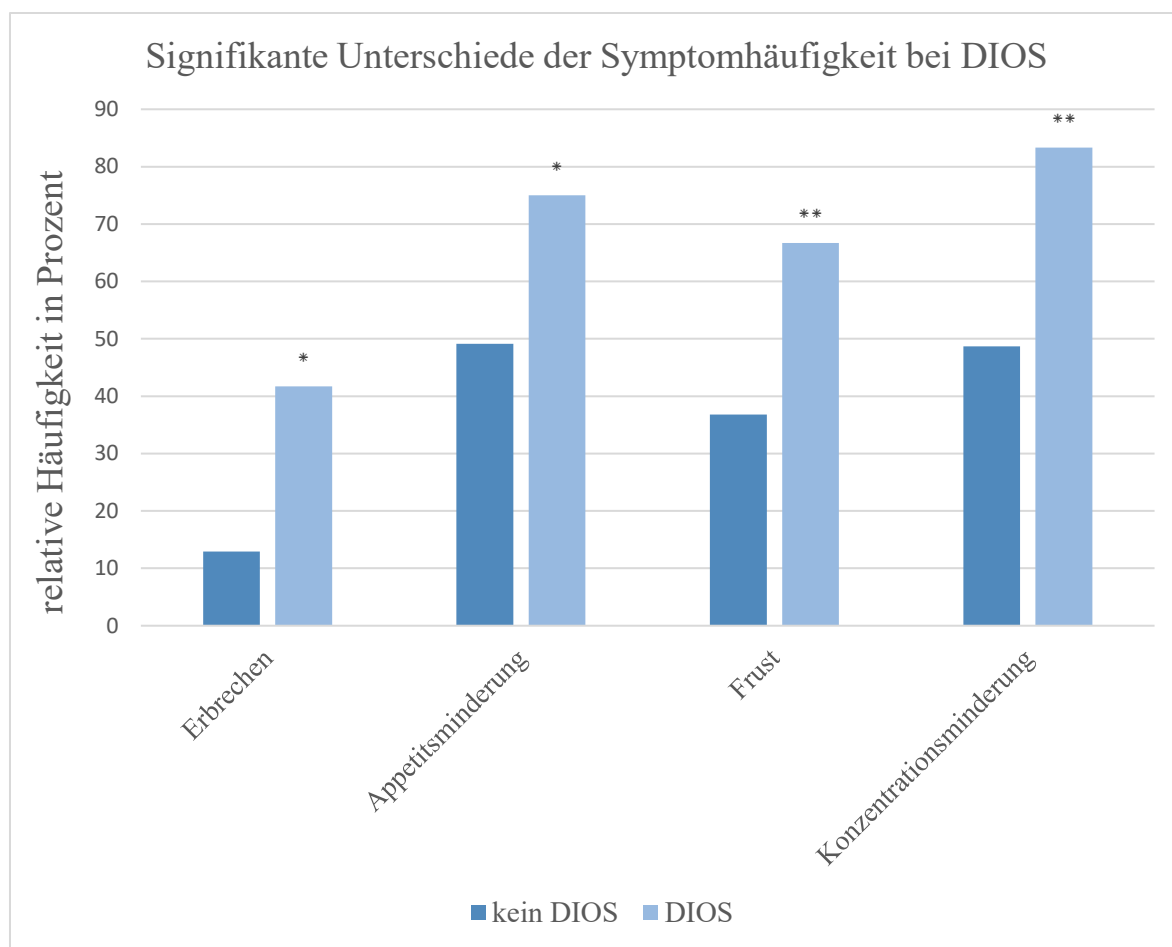


Abbildung 31: Signifikante Unterschiede der Symptommhäufigkeit bei DIOS (*=signifikanter Unterschied= $p<0,05$; **=hochsignifikanter Unterschied= $p<0,01$)

7 Diskussion

Ziel dieser Studie ist die psychometrische Testung des CFAbd-Scores, v.a. hinsichtlich der Retest-Reliabilität und der konvergenten sowie divergenten Validität mithilfe des Vergleichs von CFAbd-Score und des CFQ-R.

Mit einem mittleren Alter von 21,4 Jahren kann das hier getestete Patientenkollektiv (n=128) als repräsentativ für die deutschen Mukoviszidose Patienten (mittleres Alter 21,5 Jahre (Nährlich 2017)) angesehen werden. Auch wenn die Geschlechterverteilung mit 53,9% weiblicher Patienten nicht ganz dem deutschen Durchschnitt (Frauenanteil: 48,1% (Nährlich 2017)) entspricht, bildet das hier befragte Patientenkollektiv die deutsche CF-Population recht gut ab.

An der Studie haben Patienten mit verschiedenen Krankheitsschweregraden, unterschiedlichen Geno- und Phänotypen, sowie mit verschiedenen abdominellen Komplikationen in der Vorgeschichte teilgenommen. Die Häufigkeit der abdominellen Komplikationen, die in dieser Gruppe vertreten waren, entsprechen in etwa denen des deutschen Mukoviszidose-Registers 2016 (Nährlich 2017).

Die Anzahl der fehlenden Antworten mit 2,87% liegt in einem sehr guten Bereich und stellt somit keine Schwierigkeit bei der Analyse der Ergebnisse dar.

7.1 Diskussion der Hauptkomponentenanalyse

Die Hauptkomponentenanalyse mittels Faktorenanalyse ist ein Ordnungsschema, welches verschiedene Variablen in gemeinsame Gruppen sortiert. Je höher die Variablen miteinander korrelieren, desto höher ist deren Faktorenladung in einer zusammengehörigen Domäne. Die Faktorenladung sollte für ein Item in einer Gruppe mindestens 0,4 betragen (Bortz J. und Schuster C. 2010).

Die Items des CFAbd Fragebogens wurden in fünf Domänen nach ihrer Faktorenladung eingeteilt. Der Großteil der Items überschreitet den Grenzwert von 0,4 für die Faktorenladung. Eine Ausnahme bildet in der Domäne „Gastrointestinale Symptome“ das Item „Völlegefühl“, welches eine Faktorenladung von nur 0,375 aufweist und gleichzeitig mit einer gering kleineren Ladung zur Domäne „Essen“ gezählt werden könnte. Inhaltlich liefert diese Frage allerdings wichtige Informationen und Hinweise für z.B. eine CFLD oder eine Pankreasinsuffizienz und sollte deshalb nicht gestrichen werden. Es wird in diesem Fall zur Domäne „Gastrointestinale Symptome“ gezählt, da es klinisch gesehen am besten mit den anderen zwei Items dieser Gruppe zusammenpasst.

Ein Item, welches zu allen anderen Fragen eine sehr geringe Korrelation, d.h. eine Faktorenladung kleiner 0,3, aufweist, ist „Verstopfung“. Aufgrund der inhaltlichen Informationen wird diese Frage zur Domäne der Stuhlcharakteristika gezählt und genau wie die Frage zum Völlegefühl aufgrund wichtiger klinischer Informationen nicht gestrichen.

Das Gleiche gilt für die Frage zu Blähungen, welche auch den Grenzwert nicht ganz erreicht, aber dennoch zu der Gruppe der Stuhlcharakteristika gezählt wird.

Das Item „Stuhlfarbe“ wäre durch die Hauptkomponentenanalyse zu der Domäne „Gastrointestinale Symptome“ gezählt worden, was klinisch und inhaltlich allerdings nicht viel Sinn ergibt, weshalb es in dieser Studie zur Domäne „Stuhlcharakteristika“ gehört.

Das Item „Übelkeit“ stellt ein mehrdimensionales Item dar, da es sowohl der Domäne „Essen“ und der Domäne „Gastrointestinale Symptome“ zugeordnet werden kann, da bei beiden der Grenzwert von 0,4 überschritten wurde. Durch klinisch inhaltliche Aspekte wird es aber bei der Domäne „Essen“ untergebracht.

Auch wenn nicht alle Fragen die notwendige Faktorenladung aufweisen, sollten alle Fragen weiterhin im Test behalten werden, da jede einzelne ihre eigenen Informationen zum Gesamtbild der abdominellen Beschwerden beiträgt. Ebenso ist zu beachten, dass die Faktorenanalyse zwar die Hypothesenbildung, in diesem Fall die Zuordnung der Variablen, erleichtert, jedoch keine Überprüfung inhaltlicher Hypothesen über Variablenstrukturen gestattet (Bortz J. und Schuster C. 2010).

Voraussetzung zur Nutzung einer Faktorenanalyse ist eine geeignet große Stichprobenzahl und das KMO-Maß. In dieser Studie mit $n=128$ gilt die Stichprobengröße als ausreichend (Bühner M. 2011). Mit einem KMO-Maß von 0,806 ist der Datensatz der Variablen geeignet (Kaiser und Rice 1974). Da gute Grundlagen für die Faktorenanalyse bestehen, können die Ergebnisse der Hauptkomponentenanalyse als relevant angesehen werden.

7.2 Diskussion der Reliabilität

7.2.1 Diskussion der internen Konsistenz

Zur Prüfung der internen Konsistenz wurde die Berechnung von Cronbach α genutzt. Da die Werte von Cronbach α bei allen Domänen über dem geforderten Ergebnis von 0,65 liegen, ist die interne Konsistenz des gesamten Fragebogens sehr gut.

7.2.2 Diskussion der Retest-Korrelation

Die Test-Retest-Reliabilität ist bei allen Domänen und bei dem gesamten CFAbd-Score sehr gut, d.h. alle Korrelationswerte liegen über 0,7 und bei allen Domänen und beim Score mit Ausnahme der Essensdomäne liegt das 95%-Konfidenzintervall über 0,7. Dies zeigt an, dass der Fragebogen als sehr stabil anzusehen ist.

Wenn man die Korrelationswerte der einzelnen Fragen betrachtet fällt auf, dass fast jede Frage einen Wert größer 0,7 und somit eine sehr gute Stabilität hat.

Bei dem Item „Erbrechen“ beträgt das Ergebnis der ICC-Korrelation 0,530, 95% der Werte liegen über 0,127. Eine Erklärung ist, dass die Retest-Korrelation immer auch abhängig von Änderungen der Lebensumstände ist. Da viele verschiedene Aspekte neben der CF, wie Erkältungen, Fehlernährung, hormonelle Schwankungen bei Frauen oder auch psychische Belastungen, auf das Symptom „Erbrechen“ einwirken und kurzfristig ändern können, ist es nicht überraschend, dass diese Frage als nur mäßig stabil dargestellt wird.

Die Frage „Stuhlfarbe“ wurde hier nicht bewertet, da sie ein dichotomes Antwortschema, „entfärbt“ und „nicht entfärbt“, besitzt und deshalb die ICC-Korrelation nicht bestimmt werden kann.

Obwohl die Symptomatik und Aktivität der CF sich innerhalb von drei Monaten durchaus ändern kann, zeigt der CFAbd-Score zum größten Teil eine sehr gute Korrelation und Stabilität. Genau wie die Berechnung der ICC-Korrelation zeigen die Bland-Altman-Plots eine gute Stabilität der einzelnen Domänen und eine sehr gute Stabilität des gesamten Scores.

Da sowohl die Werte des Cronbach α , die ICC-Korrelationswerte und die Bland-Altman-Plots dasselbe Ergebnis widerspiegeln, kann man bei dem CFAbd-Score von einer sehr guten Reliabilität des gesamten Tests, der einzelnen Domänen und aller Fragen, mit Ausnahme des Items „Erbrechen“, ausgehen.

Somit erfüllt der CFAbd-Score das Hauptgütekriterium Reliabilität sehr gut.

7.3 Diskussion der Validität

7.3.1 Diskussion der konvergenten Validität

Mit 10-16% Abweichung zwischen den konvergenten Items des CFAbd-Scores und des CFQ-R liegen die prozentualen Differenzen unter 20% und deuten damit auf eine gute Übereinstimmung der beiden Fragebögen bei diesen Items hin.

Der Spearman-Rho (r) ist ein Rangkorrelationskoeffizient, der den Zusammenhang zweier Variablen aufzeigt. Bei dem Vergleich von CFAbd-Score mit CFQ-R der Kinder ist r immer größer als 0,5 und weist somit einen deutlichen Zusammenhang auf. Da alle Werte auch auf dem 0,1 Niveau hochsignifikant sind, ist die Korrelation nicht nur zufällig aufgetreten und deutet daher auf eine sehr gute konvergente Validität.

Die Korrelation der Items des CFAbd-Scores mit den dazugehörigen Fragen des CFQ-R Proxy verzeichnen in sechs der acht Fragen ebenfalls gute Korrelationswerte. Die Items „Diarrhö“ mit $r = 0,320$ und „Leistungsminderung“ $r = 0,370$ erzielten etwas schlechtere Ergebnisse und deuten nur auf einen moderaten Zusammenhang hin. Ein Grund für eine geringere Korrelation bei dem Item „Diarrhö“ kann die verschiedene Fragestellung der beiden Fragebögen sein, bei dem CFAbd-Score wird mit Bildern nach der Stuhlkonsistenz gefragt, wohingegen bei dem CFQ-R direkt und somit recht abstrakt nach dem Symptom Diarrhö gefragt wird.

Das konvergente Item „Leistungsminderung“ wird bei dem CFAbd-Score mit einer Frage nach verminderter Leistungsfähigkeit abgedeckt, wohingegen es bei dem CFQ-R Proxy aus sechs verschiedenen genauer definierten Fragen zur Leistungsfähigkeit besteht. Die Ursache der niedrigeren Korrelation kann hier darin liegen, dass beide Fragebögen das Konstrukt „Leistungsminderung“ auf zwei unterschiedlichen Generalitätsebenen messen und somit eine mangelnde Symmetrie der Antworten aufweisen (Bühner M. 2011).

Ein Grund für die etwas schlechteren Ergebnisse des CFQ-R Proxy könnte sein, dass die Kinder den CFAbd-Score selbst ausgefüllt haben und damit hier ein größerer Zusammenhang besteht, da die Selbstwahrnehmung sich doch des öfteren von der Wahrnehmung Außenstehender unterscheidet.

Fast alle Items des Vergleichs von CFAbd-Score mit dem CFQ-R ab 14 Jahre weisen mit hochsignifikanten Werten von mindestens 0,5 eine deutliche Korrelation auf. Die Frage „Schmerzen“ stellt mit einem r -Wert von 0,804 einen hochsignifikant starken Zusammenhang dar. Wie bei dem Vergleich zwischen CFAbd-Score und CFQ-R Proxy zeigte sich bei dem Item „Leistungsminderung“ wieder nur eine moderate Korrelation mit einem Wert von 0,318. Ursache können hier wie zuvor beschrieben verschiedene Generalitätsebenen sein. Da aber in beiden Fällen die Korrelation des Items „Leistungsminderung“ noch als moderat anzusehen ist und die Ergebnisse auch auf einem Symmetriefehler basieren können, ist es nicht erforderlich sich zu überlegen, ob die Frage im CFAbd-Score geändert werden müsste.

Die Spearman-Korrelation weist fast durchgehend auf eine gute bis sehr gute konvergente Validität hin.

7.3.2 Diskussion der divergenten Validität

Bei der Korrelation des gesamten CFAbd-Scores mit dem komplett ausgewerteten CFQ-R - Fragebögen erwartet man eine negative Korrelation, da beide Tests invers zueinander gewichtet werden.

Die Spearman-Korrelation liefert eine hochsignifikante negative Korrelation kleiner 0,6, was für einen deutlichen Zusammenhang spricht.

Ebenso befinden sich 95,6% aller Korrelationspaare im Bland-Altman-Plot innerhalb der $\pm 1,96$ -fachen Standardabweichung, was der Gaußschen Normalverteilung entspricht und damit anzeigt, dass beide Test einander gleichwertig sind.

Da sowohl die Spearman-Korrelation als auch der Bland-Altman-Plot sehr gute Ergebnisse liefern, kann man von einer guten bis sehr guten divergenten Validität ausgehen.

Zusammengefasst erfüllt der Fragebogen CFAbd-Score somit das Hauptgütekriterium Validität.

7.4 Diskussion der relativen Häufigkeiten

7.4.1 Diskussion der Symptomverteilung nach Alter

Im Vergleich der Symptome von Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren mit erwachsenen CF-Patienten fallen in allen fünf Domänen signifikante Unterschiede auf, wobei hier in allen Items mit signifikantem Unterschied die Erwachsenen eine höhere Symptombelastung angeben. Ausnahmen stellen die Fragen der Domäne „Schmerzen“ und das Item „Zwang zum Essen“ dar.

Zusätzlich zu dem progressiven Charakter der CF treten heutzutage durch verbesserte, symptomatische Therapien, die das Voranschreiten der Krankheit verlangsamen, starke Beeinträchtigungen des Gesundheitszustandes oft erst im erwachsenen Alter auf.

Die Fragen „Schmerzdauer“, „Schmerzintensität“ und „Schmerzhäufigkeit“ werden von den Patienten unter 18 Jahren mit einer höheren Symptomlast als von den Erwachsenen angegeben. Auch in den vorangegangenen Studien zu dem CFAbd-Score wiesen Kinder im Vergleich mit Erwachsenen vermehrt Bauchschmerzen auf (Tabori H. et al. 2017a, Jaudszus A. et al. in prep.). Grund hierfür kann sein, dass ca. 10-25% (Kröner C. und Koletzko B. 2010) aller Schulkinder an funktionellen Bauchschmerzen, unabhängig von der CF, leiden. Diese Bauchschmerzen zeigen weder von der Hauptlokalisation, die sowohl bei CF als auch bei funktionellen

Bauchschmerzen periumbilical liegt, noch in anderen Schmerzcharakteristika große Unterschiede (Kröner C. und Koletzko B. 2010, Tabori H. et al. 2017a).

Eine Erklärung für die fast doppelt so hohe Belastung durch den Essenszwang bei Kindern wäre neben der Krankheit ein verstärkter Essensdruck durch die Eltern, sodass die Kinder das Essen nicht mehr als angenehm, sondern als Zwang wahrnehmen.

7.4.2 Diskussion der Symptomverteilung nach Gewicht

Es finden sich zwar keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Gruppen, aber es fällt auf, dass die Gruppe der untergewichtigen Patienten bei fast allen Symptomen eine höhere Belastung angeben. Ausnahmen bilden die Domäne „Schmerzen“ und die Items „Blähungen“, „übelriechender Stuhlgang“, sowie „Völlegefühl“, da hier die normalgewichtigen Patienten mehr Beschwerden beschreiben. Vor allem in der Domäne Quality of Life verzeichnen die untergewichtigen Patienten mehr Einschränkungen, was eventuell auch an den geringen Energiereserven des untergewichtigen Körpers liegen kann.

7.4.3 Diskussion der Symptomverteilung nach Mekoniumileus

10-20% (Kelly T. und Buxbaum J. 2015) der CF-Patienten erleiden einen Mekoniumileus. Dieser wird in zwei Schweregrade eingeteilt. Bei der leichteren Form verstopft zähes Mekonium das terminale Ileum und die proximalen Abschnitte werden dilatiert. Wenn dies nicht rechtzeitig behandelt wird, treten weitere Komplikationen auf, wie ein pränataler Volvulus, ischämische Nekrosen, intestinale Atresien oder Perforation, was als komplexer Mekoniumileus benannt wird. In der Regel wird der MI mit Kontrastmittelgabe behandelt, bei Komplikationen oder bei Kontrastmittelgabe ohne Erfolg ist eine chirurgische Intervention mit Setzen einer Bishop-Koop-Anastomose und Rezession der irreversibel geschädigten Darmabschnitte indiziert (Sathe M. und Houwen R. 2017).

Deshalb ist es nicht verwunderlich, dass Patienten mit MI in der Anamnese signifikant vermehrt Schmerzen während dem Stuhlgang und auch bei anderen abdominalen Problemen prozentual häufiger Beschwerden angeben.

Bisher gibt es sehr wenige Studien, die die abdominalen Auswirkungen nach einem MI untersuchen.

7.4.4 Diskussion der Symptomverteilung nach Pankreassuffizienz

Wie in vorangegangenen Studien zeigten sich auch hier leicht erhöhte Symptombelastungen im Zusammenhang mit „Veränderungen des Stuhlverhaltens“ (Jaudszus A. et al. in prep.), so gaben Patienten mit PI vermehrt Probleme bei „Beschäftigung mit dem Stuhlgang“,

„Verstopfung“, „Durchfall“, „Übelriechender Stuhlgang“, „Fettauflagerung“ und „Schmerzen während dem Stuhlgang“ an. Signifikante Unterschiede ließen sich in diesem Bereich allerdings nicht feststellen, eine Erklärung hierfür könnte eine konsequente und richtige Einnahme der Pankreasenzyme bei PI der befragten Patienten sein. Ein weiterer möglicher Ansatzpunkt für eine Erklärung könnte sein, dass die Gruppe der PS-Patienten nur aus 9 Patienten besteht. Wenn nun diese Patienten aus anderen Gründen als wie der PS Einschränkungen in den gefragten Items aufweisen, fallen diese bei einer so kleinen Stichprobe um einiges mehr ins Gewicht als bei der Vergleichsgruppe der PI-Patienten mit 119 Befragten.

7.4.5 Diskussion der Symptomverteilung nach CFLD

Patienten mit CFLD zeigen tendenziell eine geringere Symptombelastung auf. Ein signifikanter Unterschied zeigte sich nur bei der Frage zur Appetitminderung, bei der Patienten ohne CFLD häufiger Probleme angaben. Eine stabile CFLD geht meist ohne abdominelle Beschwerden einher, was sich auch in diesen Ergebnissen widerspiegelt (Tabori H. et al. 2017a, Debray D. et al. 2011, Colombo C. 2007, Staufer K. et al. 2014).

7.4.6 Diskussion der Symptomverteilung nach CFRD

Diabetes mellitus Typ 3, oder auch CF-abhängiger Diabetes führt durch erhöhte Blutzuckerwerte zu verschiedenen zusätzlichen Komplikationen.

Während die Überlebenszeit der CF-Patienten allgemein steigt, erreichen nur etwa 25% der CFRD-Patienten das 30. Lebensjahr (Kayani K. et al. 2018). Die zusätzliche psychische Belastung könnte eine Ursache für die signifikant vermehrten Durchschlafprobleme des CFRD-Patienten sein. Ein anderer Grund für die Durchschlafprobleme sowie für die signifikant erhöhte Konzentrationsminderung können stark erhöhte, postbrandiale Blutzuckerwerte und – Schwankungen sein. In einer vorangegangenen Studie zu Typ-1-Diabetes zeigte sich ein deutlicher Zusammenhang zwischen erhöhtem HBA1C-Wert, Durchschlafstörungen und erhöhter Tagesmüdigkeit, was in diesem Fall auch auf den CF-assozierten Diabetes übertragen werden kann (Perfect M. et al. 2012).

Durch erhöhte Glukosewerte im Blut kann es im Laufe der Erkrankung zu mikrovaskulären Komplikationen, wie der Neuropathie (Kayani K. et al. 2018), kommen, die die signifikant verminderte Schmerzhäufigkeit bei CFRD-Patienten erklären würde.

7.4.7 Diskussion der Symptomverteilung nach DIOS

Sieben (58%) der 12 Patienten, die ein DIOS in ihrer Anamnese aufweisen, hatten auch einen MI in der Vorgeschichte. Da MI in vielen Fällen zu Schäden des betroffenen Darmabschnittes

führt und durch Narbenbildung, Verklebungen und ähnliches einen Risikofaktor für DIOS darstellt (Lavie M. et al. 2015), ist es nicht verwunderlich, dass mehr als die Hälfte der DIOS-Betroffenen einen MI nachweisen können. Dies erklärt auch, warum die CF-Patienten mit DIOS in allen Items des Fragebogens eine höhere Symptombelastung angeben, mit Ausnahme der Frage „Diarrhö“.

8 Schlussfolgerung

Schlussfolgernd sind die psychometrischen Eigenschaften des CFAbd-Scores 3.1 als gut bis sehr gut einzuschätzen.

Da bisher den abdominalen Beschwerden bei CF noch nicht allzu viel Beachtung geschenkt wurde, stellt der CFAbd-Score ein gutes Instrument und wertvollen Outcome-Parameter für die Behandlung und Forschung dar. Besonders positiv anzumerken ist die einfache und schnelle Handhabung des Fragebogens, da er weniger Fragen als z.B. der CFQ-R besitzt.

Um den CFAbd-Score regelmäßig in internationalen Studien einsetzen zu können, müssen noch verschiedene Validierungsprozesse vollzogen werden, aber die Grundlage mit sehr gut erfüllten Hauptgütekriterien ist gelegt.

Der CFAbd-Score stellt ein geeignetes Instrument für die routinemäßige Bestandsaufnahme der abdominalen Beschwerden und der Lebensqualität, sowie einen wertvollen Verlaufsparemeter in der medizinischen Betreuung dar. Ebenso ist er ein guter PRO, welcher in deskriptiven und klinischen Studien wichtige Informationen liefern kann.

9 Literaturverzeichnis

- Abbott J., Webb K., Dodd M. 1997. Quality of life in cystic fibrosis. *Journal of the royal society of medicine*, 90 (31):37-42.
- Abraham JM., Taylor C. 2017. Cystic Fibrosis & disorders of the large intestine: DIOS, constipation, and colorectal cancer. *The Official Journal of the European Cystic Fibrosis Society*, 16:40-49.
- Anderson P. 2010. Emerging therapies in cystic fibrosis. *Ther Adv Respir Dis*, (4):177-185.
- Assisa DN., Debray D. 2016. Gallbladder and bile duct disease in Cystic Fibrosis. *Journal of Cystic Fibrosis*, 16 (2):62-69.
- Bland JM., Altman DG. 1986. Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *The Lancet*, 327 (8476):307-310.
- Borowitz D. 2015. CFTR, Bicarbonate, and the Pathophysiology of Cystic Fibrosis. *Pediatric Pulmonology* 50:24–30.
- Bortz J., Schuster C. 2010. Statistik für Human- und Sozialwissenschaftler. 7. Aufl.: SpringerMedizin Springer-Verlag GmbH.
- Bruzzese E., Callegari ML., Raia V., Viscovo S., Scotto R. 2014. Disrupted intestinal microbiota and intestinal inflammation in children with cystic fibrosis and its restoration with *Lactobacillus GG*: a randomised clinical trial. *PLOS ONE*, 9:e87796.
- Bühner M. 2011. Einführung in die Test- und Fragebogenkonstruktion (Introduction to Construction of Tests and Questionnaires). 3 Aufl.: Pearson Studium.
- Bullinger. 1991. Quality of life - definition, conceptualization and implications: a methodologist's view. *Theor Surg*, 6:143-148.
- Bullinger, Quitman. 2014. Quality of life as patient-reported outcomes: principles of assessment. *Dialogues in clinical neuroscience*, 16 (2):137-145.
- Colombo C. 2007. Liver disease in cystic fibrosis. *Curr Opin Pulm Med*, 13:529-636.
- Davies JC., Wainwright CE., Canny GJ., Chilvers MA., Howenstine MS., Munck A., Mainz JG., Rodriguez S., Li H., Yen K., Ordoñez CL., R.; A. 2013. Efficacy and safety of ivacaftor in patients aged 6 to 11 years with cystic fibrosis with a G551D mutation. *Am J Respir Crit Care Med*, 187 (11):1219-1225.
- De Lisle RC., Borowitz D. 2013. The Cystic Fibrosis Intestine. *Cold Spring Harb Perspect Med*, 2013 Sep 1;3 (9):a009753
- .
- Debray D, Narkewicz MR, Bodewes F, Colombo C, Housset C, de Jonge HR, Jonker JW, Kelly DA, Ling SC, Poynard T, Sogni P, Trauner M, Witters P, Baumann U, Wilschanski M, Verkade

- HJ. 2017. Cystic Fibrosis-related Liver Disease: Research Challenges and Future Perspectives. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 65 (4):443-448.
- Debray D., Kelly D., Houwen R., Strandvik B., Colombo C., Hoyer H. 2011. Best practice guidance for the diagnosis and management of cystic fibrosis-associated liver disease. *Journal of cystic fibrosis*, 10 (2):29-36.
- del Campo R., Garriga M., Perez-Aragon A., Guallarte P., Lamas A. 2014. Improvement of digestive health and reduction in proteobacterial populations in the gut microbiota of cystic fibrosis patients using a *Lactobacillus reuteri* probiotic preparation: a double blind prospective study. *Journal of cystic fibrosis*, 13:716-722.
- Dorsey J., Gonska T. 2017. Bacterial overgrowth, dysbiosis, inflammation, and dysmotility in the Cystic Fibrosis intestine. *J Cyst Fibros*, 16 (2):14-23.
- Fanen P., Wohlhuter-Haddad A., Hinzpeter A. 2014. Genetics of cystic fibrosis: CFTR mutation classifications toward genotype-based CF therapies. *The international Journal of Biochemistry & Cell Biology*, 52:94-102.
- Herschbach. 2002. Das „Zufriedenheitsparadoxon“ in der Lebensqualitätsforschung. *Psychotherapie Psychosomatik medizinische Psychologie*, 52 (3/4):141-150.
- Hoffmann LR., Pope CE., Hayden HS., Heltshe S., Levy R. 2014. *Escherichia coli* dysbiosis correlates with gastrointestinal dysfunction in children with cystic fibrosis. *Clin Infect Dis* 58:396-399.
- Jaudszus A., Zeman E., Tabori H., Arnold C., Michl R., Lorenz M., Beiersdorf N., Mainz J. in prep. Comparing abdominal symptoms in CF patients and healthy controls with a novel multimodal questionnaire (CFAbd-Score).
- Kaiser, Rice. 1974. Little JIFFY, Mark IV. educational and psychological measurement 34:111-117.
- Kayani K., Mohammed R., Mohiaddin H. 2018. Cystic Fibrosis-Related Diabetes. *Frontiers in endocrinology*, (Lausanne). 2018 Feb 20; 9:20.
- Kelly T., Buxbaum J. 2015. Gastrointestinal Manifestations of Cystic Fibrosis *Dig Dis Sci*, 60:1903-1913.
- Kröner C., Koletzko B. 2010. Basiswissen Pädiatrie. SpringerVerlag.
- Landgraf J.M. 1999. Measuring health-related quality of life in pediatric oncology patients: a brief commentary on the state of the art of measurement and application. *International Journal of Cancer Supplement*, 12:147-150.
- Lavie M., Manovitz T., Vilozni D., Levy-Mendelovich S., Sarouk I., Weintraub I., Shoseyov D., Cohen-Cymberknoh M., Rivlin J., Rivlin J., Efrati O. 2015. Long-term follow-up of distal intestinal obstruction syndrome in cystic fibrosis. *World Journal Gastroenterology*, 21 (1):318-325.
- Löffler, Petrides, Heinrich. 2007. Biochemie und Pathobiochemie. Springer Verlag.

- Mainz JG., Hammer U., Rokahr C., Hubler A., Zintl F., Ballmann M. 2006. Cystic fibrosis in 65- and 67-year-old siblings. Clinical feature and nasal potential difference measurement in patients with genotypes F508del and 2789+5G. *A Respiration*, 73 (5):698-704.
- Nährlich D. 2017. Deutsches Mukoviszidose-Register, Berichtsband 2016.
- Olivier AK., Gibson-Corley KN., Meyerholz DK. 2015. Animal models of gastrointestinal and liver diseases. Animal models of cystic fibrosis: gastrointestinal, pancreatic, and hepatobiliary disease and pathophysiology. *American Journal of physiology gastrointestinal and liver physiology*, 308 (6):459-471.
- Park HW., Nam JH., Kim JY., Namkung W., Yoon JS., Lee JS., Kim KS., Venglovecz V., Gray MA., Kim KH., Lee MG. 2010. Dynamic Regulation of CFTR Bicarbonate Permeability by [Cl⁻]_i and its Role in Pancreatic Bicarbonate Secretion. *Gastroenterology*, 139 (22):620-631.
- Perfect M., Patel P., Scott R., Wheeler M., Patel C., Griffin K., Sorensen S., Goodwin J., Quan S. 2012. Sleep, Glucose, and Daytime Functioning in Youth with Type 1 Diabetes. *Sleep* 35 (1):81-88.
- Pierre-Régis Burgel GB, Hanne V. Olesen, Laura Viviani,, Anna Zolin FB, J. Stuart Elborn. 2015. Future trends in cystic fibrosis demography in 34 European countries. *European Respiratory Journal*. 2015 Jul; 46(1):133-41
- Ramsey BW., Davies J., McElvaney NG., Tullis E., Bell SC., Dřevínek P., Griesse M., McKone EF., Wainwright CE., Konstan MW., Moss R., Ratjen F., Sermet-Gaudelus I., Rowe SM., Dong Q RS, Yen K., Ordoñez C., Elborn JS. 2011. A CFTR potentiator in patients with cystic fibrosis and the G551D mutation. *New England Journal of Medicine*, 365 (18):1663-1672.
- Ronit A., Gelpi M., Argentiero J., Mathiesen I. 2017. Electronic applications for the CFQ-R scoring. *Resoiratory Research*, 2017 May 30; 18(1):108
- Sathe M., Houwen R. 2017. Meconium ileus in Cystic Fibrosis. *Journal of Cystic Fibrosis*, 16 (2):32-39.
- Schaaf, Zschocke. 2013. Basiswissen Humangenetik. Springer Medizin Verlag.
- Schippa S., Iebba V., Santangelo F., Gagliardi A., De Biase RV. 2013. Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) allelic variants relate to shifts in faecal microbiota of cystic fibrosis patients. *PLOS ONE*, 8:e61176.
- Schmidt A., Wenninger K., Niemann N., Wahn U., Staab D. 2009. Health-related quality of life in children with cystic fibrosis: validation of the German CFQ-R. *Health Qual Life Outcomes*, 7 (97).
- Schünke M. 2009. Prometheus Lernatlas der Anatomie. Georg Thieme Verlag.
- Solé A., Oliveira C., Pérez I., Hervás D., Valentine V., Yopez ANB., Oliveira G., Quittner AL. 2017. Development and electronic validation of the revised Cystic Fibrosis Questionnaire (CFQ-R Teen/Adult): New tool for monitoring psychosocial health in CF. *Journal of cystic fibrosis*, 2018 Sep; 17(5):672-679

Staufer K., Halilbasic E., Trauner M., Kazemi-Shirazi L. 2014. Cystic fibrosis related liver disease — another black box in hepatology. *Int J Mol Sci*, 15:13529-13549.

Stern DE, Friedlrich, Hartje, Posselt, Sens, von der Hardt, Wagner, Wiedemann, Wunderlich. 1997. Qualitätssicherung Mukoviszidose. Zentrum für Qualitätsmanagement im Gesundheitswesen; Einrichtung der Ärztekammer Niedersachsen, 41-45.

Tabori H., Arnold C., Jaudszus A., Mentzel H-J., Renz DM., Reinsch S., al. e. 2017a. Abdominal symptoms in cystic fibrosis and their relation to genotype, history, clinical and laboratory findings. *PLOS ONE*, (PLOS ONE12(5):e0174463).

Tabori H., Jaudszus A., Arnold C., Mentzel H-J., Lorenz M., Michel RK., Lehmann T., Renz DM., Mainz JG. 2017b. Relation of Ultrasound Findings and Abdominal Symptoms obtained with the CFAbd-Score in Cystic Fibrosis Patients. *Sci Rep*, 2017 Dec 12, 7(1): 17465.

U.S. Department of Health and Human Services FDA Center for Drug Evaluation and Research. 2006. Guidance for industry: patient-reported outcome measures: use in medical product development to support labeling claims: draft guidance. *Health Qual Life Outcomes*, 4 (79).

Wittersa P., Libbrecht L., Roskamsd T., De Boeck K., Dupontf L., Proesmanse M., Vermeulene F., Maleuxg G., Monbaliuh D., Pirenneh J., Cassiman D. 2017. Liver disease in cystic fibrosis presents as non-cirrhotic portal hypertension. *Journal of cystic fibrosis*, 16 (5):e11-e13.

























World Health Organization. Preamble to the constitution of the World Health Organization. In: *Basic Documents* teG, Switzerland: World Health Organization; 1976. 1976. Preamble to the constitution of the World Health Organization. In: *Organization WH, Hrsg. Basic Documents*. 26 Aufl: WHO.

10 Anhang

10.1 Die Items und Antwortmöglichkeiten des CFAbd-Score und des CFQ-R

10.1.1 CFAbd-Score 3.1

Code: Datum (Tag/Monat/Jahr): Größe: cm Gewicht: kg
Geschlecht: m ☐ w ☐ Alter: Jahre

Fragebogen zu Bauchschmerzen, Verdauungsbeschwerden, Ernährung und Lebensqualität						
Bitte kreuzen Sie bei jeder einzelnen Frage die für Sie/Ihr Kind zutreffende Ziffer an. Bitte denken Sie beim Ausfüllen an die <u>letzten 2 Wochen</u> .	Nie	Selten	Gelegentlich	Häufig	Fast ständig	Immer
1. Bauchschmerzen	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
2. Völlegefühl	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
3. Blähungen	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
4. Sodbrennen	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
5. Aufstoßen von Nahrungsmitteln	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
6. Übelkeit	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
7. Erbrechen	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
8. Kein Appetit	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
9. Geschmacksminderung	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
10. Sich zum Essen zwingen	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
11. Zu viel Zeit mit dem Stuhlgang beschäftigt	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
12. Verstopfung	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
13. Fettauflagerungen auf dem Stuhl/in der Toilette	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
14. Übelriechender Stuhlgang	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
Wie stark sind die Einschränkungen, die Sie/Ihr Kind im Zusammenhang mit Verdauungsbeschwerden erleben?	Kein Problem	Sehr geringes Problem	Kleines Problem	Mittelgradiges Problem	Hochgradiges Problem	Schlechter kann es nicht mehr werden
15. Verdauungsprobleme sind mir peinlich	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
16. Beeinträchtigung von Alltagsaktivität/Arbeit	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
17. Verminderte Leistungsfähigkeit	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
18. Tagesmüdigkeit	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
19. Konzentrationsschwäche	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
20. Frustration/Rastlosigkeit/Reizbarkeit	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
21. Traurigkeit	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
22. Probleme beim Einschlafen	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
23. Nächtliches Aufwachen	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
24. Wie ist die Stuhlkonsistenz in den letzten 2 Wochen gewesen? (bitte ankreuzen, Mehrfachnennungen möglich)						
25. Wie ist die Stuhlfarbe in den letzten 2 Wochen gewesen? (bitte ankreuzen, Mehrfachnennungen möglich)						
26. Wie lang dauern die Schmerzen meist an? (in Minuten)	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> <45	<input type="checkbox"/> 45-90	<input type="checkbox"/> 91-180	<input type="checkbox"/> 181-360	<input type="checkbox"/> >360
27. Wo würden Sie auf einer Skala von 1 bis 10 die Bauchschmerzen einordnen? (Bitte die entsprechende Zahl anzeichnen)	<div> <div>Keinerlei Schmerzen</div> <div>0</div> <div>Erträglich, leicht</div> <div>2</div> <div>Ziemlich schlimm, mäßig</div> <div>4</div> <div>Sehr schlimm, stark</div> <div>6</div> <div>So schlimm wie nie</div> <div>8</div> <div>10</div> </div> <div>       </div>					
28. Haben Sie/Ihr Kind Schmerzen beim Stuhlgang? (Bitte die entsprechende Zahl anzeichnen)	<div> <div>Keinerlei Schmerzen</div> <div>0</div> <div>Erträglich, leicht</div> <div>2</div> <div>Ziemlich schlimm, mäßig</div> <div>4</div> <div>Sehr schlimm, stark</div> <div>6</div> <div>So schlimm wie nie</div> <div>8</div> <div>10</div> </div> <div>       </div>					

JenAbdomen CF Score, version 3.1 (Oct. 2016) copyright Seite 1 von 1

Abbildung 32: CFAbd-Score 3.1 Copyright

10.1.2 CFQ-R 6-11 Jahre und 12-13 Jahre

Tabelle 18 CFQ-R Kinder

Frage		Antwortmöglichkeiten
1	Du konntest so schnell gehen wie die anderen?	<ul style="list-style-type: none"> • Stimmt genau • Stimmt eher • Stimmt eher nicht • Stimmt überhaupt nicht
2	Du konntest so schnell Treppensteigen wie die anderen?	
3	Du konntest so rennen, springen, klettern wie du Lust hattest?	
4	Du konntest so schnell und so lange rennen wie die anderen?	
5	Du konntest jeden Sport machen, zu dem du Lust hattest, wie z.B. Schwimmen, Fußball, Tanzen?	
6	Dir fiel es schwer, schwere Gegenstände aufzuheben und zu tragen, wie z.B. deine Schultasche oder einen Rucksack?	
19	Du hast gerne gegessen?	<ul style="list-style-type: none"> • Immer • Oft • Manchmal • Nie
35	Du hattest Bauchweh?	
11	Du warst traurig?	
15	Du hattest Schwierigkeiten zu essen?	
17	Du musstest zum Essen überredet werden?	

10.1.3 CFQ-R ab 14 Jahren

Tabelle 19 CFQ-R ab 14

Frage		Antwortmöglichkeiten
1	Wie schwierig war es für Sie, größere körperliche Anstrengungen wie z.B. Rennen oder Sport zu unternehmen?	<ul style="list-style-type: none"> • Sehr schwierig • Ziemlich schwierig • Ein wenig schwierig • Überhaupt nicht schwierig
2	Wie schwierig war es für Sie, genauso schnell zu gehen wie andere?	
3	Wie schwierig war es für Sie, schwere Gegenstände aufzuheben und zu tragen (Bücher, Einkaufstasche, Aktentasche)?	
4	Wie schwierig war es für Sie, eine Etage hochzusteigen?	
5	Wie schwierig war es für Sie, die Treppen genauso schnell hinauszusteigen wie andere?	

Frage		Antwortmöglichkeiten
9	Sie haben sich müde gefühlt?	<ul style="list-style-type: none"> • Immer • Oft • Manchmal • Nie
11	Sie haben sich erschöpft gefühlt?	
12	Sie haben sich traurig oder niedergeschlagen gefühlt?	
13	Inwieweit haben sie Schwierigkeiten beim Gehen?	<ul style="list-style-type: none"> • Sie können lange gehen, ohne zu ermüden • Sie können lange gehen, ermüden jedoch • Sie gehen nicht sehr lange, weil sie schnell ermüden • Sie vermeiden das Gehen wo immer Sie können, weil es Sie zu sehr ermüdet
14	Inwieweit sind Mahlzeiten ein Problem für sie?	<ul style="list-style-type: none"> • Schon wenn vom Essen gesprochen wird, wird Ihnen übel • Sie essen nie gern • Manchmal essen sie gern • Sie essen gern
19	Nach einer körperlichen Anstrengung erhole ich mich nur schwer?	<ul style="list-style-type: none"> • Stimmt genau • Stimmt eher • Stimmt eher nicht • Stimmt überhaupt nicht
20	Ich muss größere körperliche Anstrengungen wie Rennen und Sporttreiben einschränken?	
21	Ich zwingen mich zu essen?	
35	Inwieweit hatten sie in den letzten 2 Wochen aus gesundheitlichen Gründen Probleme in der Schule / Ausbildung / Beruf oder bei ihren täglichen Aufgaben?	<ul style="list-style-type: none"> • Keinerlei Probleme • Sie haben Wege gefunden mit ihren Aufgaben nicht in Verzug zu geraten, manchmal allerdings mit Schwierigkeiten • Sie sind mit ihren Aufgaben in Verzug geraten • Sie konnten gar keiner Tätigkeit nachgehen
36	Wie häufig haben Sie in den letzten Wochen aus gesundheitlichen Gründen in der Schule / Ausbildung / Beruf gefehlt?	<ul style="list-style-type: none"> • Immer • Oft • Manchmal • Nie
37	Wie oft stört ihre Krankheit beim Erreichen persönlicher Ziele?	
38	Wie oft hindert Sie ihre Krankheit, das Haus zu verlassen?	

Frage		Antwortmöglichkeiten
47	Hatten Sie Probleme mit Blähungen?	<ul style="list-style-type: none"> • Täglich • Oft • Manchmal • Nie
48	Hatten Sie Durchfall?	
49	Hatten Sie Bauchschmerzen?	
50	Hatten Sie Probleme mit Essen?	

10.1.4 CFQ-R Proxy

Tabelle 20 CFQ-R Proxy

Frage		Antwortmöglichkeiten
1	Wie schwierig war es für ihr Kind, größere körperliche Anstrengungen wie z.B. Rennen oder Sport zu unternehmen?	<ul style="list-style-type: none"> • Sehr schwierig • Ziemlich schwierig • Ein wenig schwierig • Überhaupt nicht schwierig
2	Wie schwierig war es für ihr Kind, genauso schnell zu gehen wie andere?	
3	Wie schwierig war es für ihr Kind, die Treppen genauso schnell hinaufzusteigen wie andere?	
4	Wie schwierig war es für ihr Kind, schwere Gegenstände aufzuheben und zu tragen (Bücher, Schultasche, Rucksack)?	
5	Wie schwierig war es für ihr Kind, mehrere Etagen hochzusteigen?	
8	War ihr Kind in den letzten 2 Wochen müde?	<ul style="list-style-type: none"> • Immer • Oft • Manchmal • Nie
15	Inwieweit hat ihr Kind Schwierigkeiten beim Gehen?	<ul style="list-style-type: none"> • Es geht lange, ohne zu ermüden • Es geht lange, ermüdet jedoch • Es geht nicht lange, weil es schnell ermüdet • Es meidet Gehen wo immer es kann, weil es zu sehr ermüdet
17	Die Mahlzeiten sind ein Alptraum?	<ul style="list-style-type: none"> • Stimmt genau • Stimmt eher
27	Es hat Probleme sich zu konzentrieren?	
28	Es kommt gut in der Schule mit?	

Frage		Antwortmöglichkeiten
29	Es ist nicht mehr so leistungsfähig in der Schule wie sonst?	<ul style="list-style-type: none"> • Stimmt eher nicht • Stimmt überhaupt nicht
41	Hatte ihr Kind Blähungen?	<ul style="list-style-type: none"> • Täglich • Oft • Manchmal • Nie
42	Hatte ihr Kind Durchfall?	
43	Hatte ihr Kind Bauchschmerzen?	
44	Hatte ihr Kind Essprobleme?	

10.2 Eidesstattliche Erklärung

Hiermit erkläre ich, dass mir die Promotionsordnung der Medizinischen Fakultät der Friedrich-Schiller-Universität bekannt ist,

ich die Dissertation selbst angefertigt habe und alle von mir benutzten Hilfsmittel, persönlichen Mitteilungen und Quellen in meiner Arbeit angegeben sind,

mich folgende Personen bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskripts unterstützt haben: Dr. med. Jochen Mainz, Dr. rer. nat. Anke Jaudszus.

die Hilfe eines Promotionsberaters nicht in Anspruch genommen wurde und dass Dritte weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen von mir für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen,

dass ich die Dissertation noch nicht als Prüfungsarbeit für eine staatliche oder andere wissenschaftliche Prüfung eingereicht habe und

dass ich die gleiche, eine in wesentlichen Teilen ähnliche oder eine andere Abhandlung nicht bei einer anderen Hochschule als Dissertation eingereicht habe.

Ort, Datum

Unterschrift des Verfassers

10.3 Danksagung

Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater Herrn Doktor Jochen Mainz, Leiter der Mukoviszidose Ambulanz der Kinderklinik Jena, für die Überlassung des Themas und die tatkräftige und wertvolle Unterstützung bei der Datensammlung und Ausarbeitung der Dissertation und der Möglichkeit, jederzeit Fragen zu stellen und diese auch schnell beantwortet zu bekommen.

Ein ganz lieber Dank auch an meine Doktorbetreuerin Dr. rer. nat. Anke Jaudszus für die tatkräftige und nachhaltige Hilfe bei der statistischen Auswertung und dem Überarbeiten meiner Dissertation.

Ebenso gilt mein Dank dem Team der Mukoviszidose Ambulanz der Kinderklinik Jena für das Verteilen und Einsammeln meiner Fragebögen.

Natürlich auch ein herzliches Dankeschön an alle Patienten und deren Eltern, die sich bereit erklärt haben, die Fragebögen auszufüllen.

Meinen Eltern, meiner Familie und meinen Freunden natürlich auch ein ganz großer Dank für die geistige, finanzielle und tatkräftige Unterstützung während dem Schreiben und bei der Nachkorrektur der Dissertation und natürlich auch ein großer Dank für die anhaltende Motivation, die ihr mir gegeben habt, und dass ihr mich immer auf meinem Weg begleitet und unterstützt habt.

10.4 Curriculum vitae

Aus datenschutzrechtlichen Gründen wird der Lebenslauf in dieser elektronischen Form nicht veröffentlicht

10.5 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Mutationsklassen des CFTR (Fanen P. et al. 2014, Anderson P. 2010)	12
Abbildung 2: Überblick über Symptome bei CF (CFLD= Cystic fibrosis liver disease; SIBO= small intestine bacterial overgrowth; GERD= gastroduodenale Refluxkrankheit; ABPA= allergische bronchopulmonale Aspergillose; CFRD= CF-abhängiger Diabetes; DIOS=distales intestinales Obstruktions-Syndrom) (Abbildung Tatjana Jans) (Schünke M. 2009)	13
Abbildung 3: Pathophysiologie des Pankreas (Park HW. et al. 2010))	15
Abbildung 4: Entwicklung der PROs (U.S. Department of Health and Human Services FDA Center for Drug Evaluation and Research 2006)	20
Abbildung 5: Domänen des CFQ-R	22
Abbildung 6: Domänen des CFAbd-Score 3.0	23
Abbildung 7: Fragen zu Stuhlfarbe und -konsistenz	25
Abbildung 8: Domänen und Fragen des CFAbd-Score 3.1	26
Abbildung 9: Berechnung der Domänenpunkte	27
Abbildung 10: Berechnung CFQ-R	27
Abbildung 11: Histogramm der Altersverteilung	28
Abbildung 12: Alters- und Geschlechterverteilung bei der 1. Befragung	29
Abbildung 13: Diagramm der Alters- und Geschlechtsverteilung bei der 2. Befragung	29
Abbildung 14: Ausschlusskriterien	30
Abbildung 15: Häufigkeitsverteilung der CF-assozierten abdominalen Beschwerden im Vergleich zwischen Patientenkollektiv und dem deutschem Mukoviszidose Register 2016 (Nährlich 2017) (DIOS= distales intestinales Obstruktionsyndrom; CFLD= CF-assozierte Lebererkrankung; CFRD= CF-assoziierter Diabetes Typ 3)	31
Abbildung 16: Zusammenfassung der Gütekriterien (Bühner M. 2011)	34
Abbildung 17: Cronbach α der Domänen	41
Abbildung 18: Diagramm zu ICC und 95% Konfidenzintervall des Retest	43
Abbildung 19: Boxplot zu den Score-Ergebnissen der 1. und 2. Befragung	44
Abbildung 20: Bland-Altman-Plot der Retest-Reliabilität bei der Domäne Quality of Life (rote Linien entsprechen der $\pm 1,96$ -fachen Standardabweichung; grüne Linie stellt den Mittelwert dar)	45
Abbildung 21: Bland-Altman-Plot der Retest-Reliabilität bei der Domäne Essen (rote Linien entsprechen der $\pm 1,96$ -fachen Standardabweichung; grüne Linie stellt den Mittelwert dar)	46
Abbildung 22: Bland-Altman-Plot der Retest-Reliabilität bei der Domäne Schmerz (rote Linien entsprechen der $\pm 1,96$ -fachen Standardabweichung; grüne Linie stellt den Mittelwert dar)	47
Abbildung 23: Bland-Altman-Plot der Retest-Reliabilität bei der Domäne Gastrointestinale Symptome (rote Linien entsprechen der $\pm 1,96$ -fachen Standardabweichung; grüne Linie stellt den Mittelwert dar)	48
Abbildung 24: Bland-Altman-Plot der Retest-Reliabilität bei der Domäne Stuhlcharakteristika (rote Linien entsprechen der $\pm 1,96$ -fachen Standardabweichung; grüne Linie stellt den Mittelwert dar)	49
Abbildung 25: Bland-Altman-Plot der Retest-Reliabilität der Score-Ergebnisse (rote Linien entsprechen der $\pm 1,96$ -fachen Standardabweichung; grüne Linie stellt den Mittelwert dar)	50
Abbildung 26: Nach Invertierung der CFQ-R-Ergebnisse, Gleichsetzung der Werte des CFQ-R und des CFAbd-Score zum Vergleich	53
Abbildung 27: Prozentuale Abweichung der Antworten des CFAbd-Score vom CFQ-R	53
Abbildung 28: Bland-Altman-Plot zu CFQ-R-Ergebnis und CFAbd-Score Ergebnis	56
Abbildung 29: Signifikante Unterschiede der Symptome nach Altersvergleich (*=signifikanter Unterschied= $p<0,05$; **=hochsignifikanter Unterschied= $p<0,01$)	58
Abbildung 30: Signifikante Unterschiede der Symptommhäufigkeit bei CFRD (*=signifikanter Unterschied= $p<0,05$; **=hochsignifikanter Unterschied= $p<0,01$)	65
Abbildung 31: Signifikante Unterschiede der Symptommhäufigkeit bei DIOS (*=signifikanter Unterschied= $p<0,05$; **=hochsignifikanter Unterschied= $p<0,01$)	67
Abbildung 32: CFAbd-Score 3.1 Copyright	81

10.6 Tabellenverzeichnis

<i>Tabelle 1 Patientenkollektiv (DIOS=distales intestinales Obstruktionssyndrom; CFLD= CF-assoziierte Lebererkrankung, CFRD=CF-assoziiierter Diabetes mellitus; PPI=Protonenpumpeninhibitoren)</i>	31
<i>Tabelle 2 Extraktionsmethode: Hauptkomponentenanalyse (Rot markierte Items zeigen eine zu geringe Faktorenladung)</i>	39
<i>Tabelle 3 Itemanzahl und Cronbach α</i>	41
<i>Tabelle 4 ICC des Retest (Rot markierte Items liegen mit ihrem Korrelationswert unter 0,7)</i>	42
<i>Tabelle 5 Zuordnung der Fragen des CFAbd-Score und des CFQ-R 6-11, CFQ-R 12-13 und CFQ-R Proxy zu gleichen Gültigkeitsbereichen</i>	51
<i>Tabelle 6 Zuordnung der Fragen des CFAbd-Score und des CFQ-R ab 14 Jahre zu gleichen Gültigkeitsbereichen</i>	51
<i>Tabelle 7 Invertierungsregeln des CFQ-R</i>	52
<i>Tabelle 8 Spearman-Korrelation von CFQ-R 6-13 Jahre (* Die Korrelation ist auf dem 0,05 Niveau signifikant; ** Die Korrelation ist auf dem 0,01 Niveau hochsignifikant)</i>	54
<i>Tabelle 9 Spearman-Korrelation von CFQ-R ab 14 Jahre (** Die Korrelation ist auf dem 0,01 Niveau hochsignifikant)</i>	54
<i>Tabelle 10 Spearman-Korrelationskoeffizient von CFQ-R -Ergebnis und CFAbd-Score Ergebnis (** Die Korrelation ist auf dem 0,01 Niveau hochsignifikant)</i>	55
<i>Tabelle 11 Symptomverteilung nach Alter (angegeben sind die Prozentangaben der Patienten, die das Symptom aufweisen, d.h. Patienten, die im CFAbd-Score 3.1 Werte zwischen 1-5 angekreuzt haben; grüne Markierungen zeigen signifikante Unterschiede an)</i>	57
<i>Tabelle 12 Symptomverteilung nach Gewichtsvergleich (angegeben sind die Prozentangaben der Patienten, die das Symptom aufweisen, d.h. Patienten, die im CFAbd-Score 3.1 Werte zwischen 1-5 angekreuzt haben)</i>	59
<i>Tabelle 13 Symptomverteilung nach MI in der Anamnese (angegeben sind die Prozentangaben der Patienten, die das Symptom aufweisen, d.h. Patienten, die im CFAbd-Score 3.1 Werte zwischen 1-5 angekreuzt haben; grüne Markierungen zeigen signifikante Unterschiede an)</i>	60
<i>Tabelle 14 Symptomverteilung nach Pankreassuffizienz (angegeben sind die Prozentangaben der Patienten, die das Symptom aufweisen, d.h. Patienten, die im CFAbd-Score 3.1 Werte zwischen 1-5 angekreuzt haben; grüne Markierungen zeigen signifikante Unterschiede an)</i>	61
<i>Tabelle 15 Symptomverteilung nach CFLD (angegeben sind die Prozentangaben der Patienten, die das Symptom aufweisen, d.h. Patienten, die im CFAbd-Score 3.1 Werte zwischen 1-5 angekreuzt haben; grüne Markierungen zeigen signifikante Unterschiede an)</i>	62
<i>Tabelle 16 Symptomverteilung nach CFRD (angegeben sind die Prozentangaben der Patienten, die das Symptom aufweisen, d.h. Patienten, die im CFAbd-Score 3.1 Werte zwischen 1-5 angekreuzt haben; grüne Markierungen zeigen signifikante Unterschiede an)</i>	64
<i>Tabelle 17 Symptomverteilung nach DIOS in der Anamnese (angegeben sind die Prozentangaben der Patienten, die das Symptom aufweisen, d.h. Patienten, die im CFAbd-Score 3.1 Werte zwischen 1-5 angekreuzt haben; rote Markierungen zeigen signifikante Unterschiede an)</i>	65
<i>Tabelle 18 CFQ-R Kinder</i>	82
<i>Tabelle 19 CFQ-R ab 14</i>	82
<i>Tabelle 20 CFQ-R Proxy</i>	84